

**Umsetzungen von 3-Hydroxy-4-pyronen
mit o-Phenylendiamin**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Helmut Müller
aus Unglinghausen/Siegen

Marburg/Lahn 1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Umsetzungen von 3-Hydroxy-4-pyronen
mit o-Phenylendiamin**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn



vorgelegt von
Helmut Müller
aus Unglinghausen/Siegen

Marburg/Lahn 1966



Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am 15.6.1966

Tag der mündlichen Prüfung am 2.7.1966

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Theoretischer Teil

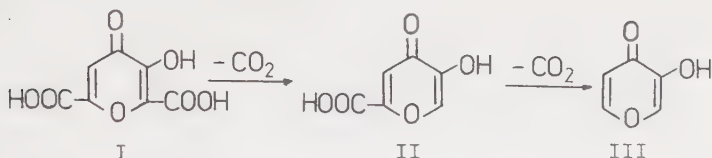
Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
1. Reaktionsfähigkeit der 3-Hydroxy-4-pyrone	3
2. Umsetzungen von 3-Hydroxy-4-pyronen mit Brom	7
3. Umsetzungen von Brom-3-hydroxy-4-pyronen mit o-Phenylendiamin	11
4. Umsetzungen des 2,3-Dihydro-6-carboxy- 4-pyrone-(2,3-b)-chinoxalins mit Alkoholen	25
5. Umsetzungen des 2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy- 3'-äthoxy-propen-1'-on)-chinoxalins (XXXIX) mit Aminen	33
6. Umsetzungen von Komensäure und Komensäure- derivaten mit o-Phenylendiamin	40
7. Umsetzungen von Pyromekonsäure mit o-Phenylendiamin	49
8. Umsetzungen von Mekonsäurediäthylester mit o-Phenylendiamin	64
9. Zusammenfassung	72
Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	75
Praktischer Teil	78

Einleitung

Von den natürlich vorkommenden 3-Hydroxy-4-pyronen ist die 1805 von SERTÜRNER¹⁾ im Opium entdeckte Mekonsäure (I) am längsten bekannt. Sie war seit dieser Zeit Gegenstand zahlreicher chemischer und pharmakologischer Untersuchungen²⁻¹²⁾. Erst im Jahre 1900 klärte PERATONER³⁾ ihre Konstitution als die einer 3-Hydroxy-4-pyron-2,6-dicarbonsäure auf. Bewiesen wurde die Struktur 1921 von THOMS⁸⁾ durch Hydrolyse von 3-Bromchelidonsäurediäthylester.

Aus der Mekonsäure (I) lassen sich leicht ihre Decarboxylierungsprodukte, die Komensäure (II) und die Pyromekonsäure (III) darstellen^{13)4a)7)}.

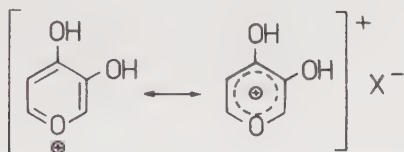


- 1) F.A.Sertürner, Trommsdorffs Journ.Pharm. 13 1, 234 (1805)
- 2) J.Liebig, Liebigs Ann.Chem. 7, 239 (1823); 26, 147 (1837)
- 3) A.Peratoner u. G.Leonardi, Gazz.chim.ital. 30 I, 561 (1900)
- 4) H.Ost, J.prakt.Chem.(2) a) 19, 177 (1879);
b) 23, 439 (1880); c) 27, 257 (1883)
- 5) E.Mennel, J.prakt.Chem.(2) 26, 449 (1882)
- 6) T.Reibstein, J.prakt.Chem.(2) 24, 276 (1881)
- 7) W.Borsche, Ber.dtsch.chem.Ges. 49, 2538 (1916)
- 8) H.Thoms u. R.Pietrulla, Ber.dtsch.pharmaz.Ges. 31, 15 (1921)
- 9) A.Tuschow-Philipoff, Arch.exp.Pathol.Pharmakol. 51, 184 (1904)
- 10) L.Valenti, Chem.Zbl. 1905 II, 491
- 11) O.Barth, Arch.exp.Pathol.Pharmakol. 70, 258 (1912)
- 12) L.Lautenschläger, Biochem.Z. 96, 73 (1919)
- 13) a) Robiquet, Ann.chim.phys.(2) 51, 246 (1832)
b) Robiquet, Ann.chim.phys.(2) 51, 254 (1832)
c) H.Meyer, Monatsh. 26, 1328 (1905)

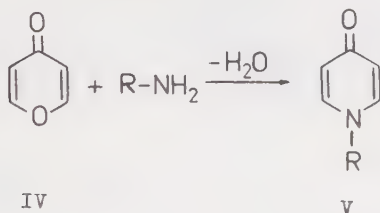
Diese Verbindungen und ihre Derivate waren die Ausgangs-
substanzen für meine Untersuchungen über Umsetzungen von
3-Hydroxy-4-pyronen mit o-Phenylendiamin.

1. Reaktionsfähigkeit der 3-Hydroxy-4-pyrone

- 1.1 Bei 3-Hydroxy-4-pyronen ist wie bei einfachen 4-Pyronen eine Salzbildung mit starken Säuren unter Bildung von Pyryliumsalzen möglich¹⁴⁾.

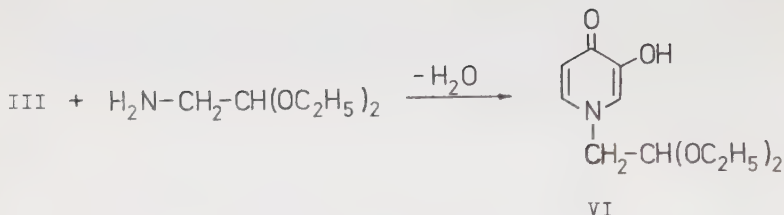


- 1.2 4-Pyrone (IV) setzen sich mit primären Aminen unter Wasserabspaltung zu 4-Pyridonen (V) um¹⁵⁾,

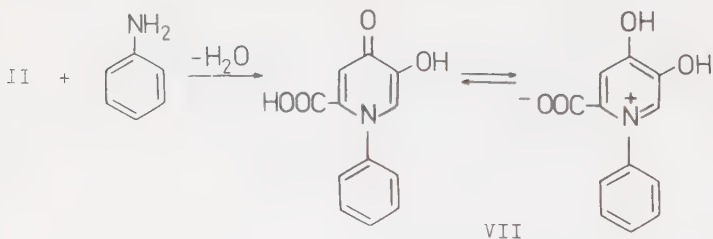


Diese Pyron-Pyridon-Umwandlung wird durch die Hydroxylgruppe in 3-Stellung des 4-Pyronringes erschwert¹⁶⁾, ist aber auch hier möglich. Nach KLEIPOOL und WIBAUT¹⁷⁾ z.B. setzt sich Pyromekonsäure (III) mit dem Diäthylacetal des α -Aminoacetaldehyds in 14%-iger Ausbeute zum 3-Hydroxy-4-pyridon VI um:

- 14) T.Yabuta, J.chem.Soc.(London) 125, 582 (1924)
 15) O.Lietzenmeyer, Dissertation Erlangen 1878, ferner K.Dimroth, Angew.Chem. 72, 333 (1960); F.Eiden, Dtsch. Apotheker-Ztg. 101, 318 (1961)
 16) K.Heyns u. G.Vogelsang zeigten dies bei der Kojisäure, Chem.Ber. 87, 1377 (1954)
 17) R.J.C.Kleipool u. J.P.Wibaut, Recueil Trav.chim.Pays-Bas 66, 459 (1947)

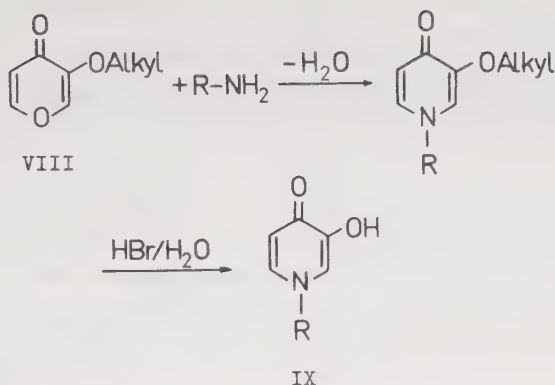


Bei der Komensäure (II) gelingt die Pyridonbildung mit primären Aminen leichter¹⁸⁾. MENNEL¹⁹⁾ zeigte, daß auch mit dem schwach basischen Anilin eine Umwandlung zu einem 3-Hydroxy-4-pyridon, der sog. Phenylkomenaminsäure (VII), gelingt:



3-Alkoxy-4-pyrone (VIII) hingegen kondensieren ohne Schwierigkeiten mit primären Aminen zu entsprechenden 3-Alkoxy-4-pyridonen, die sich mit wäßrigen Halogenwasserstoffsäuren zu 3-Hydroxy-4-pyridonen (IX) aufspalten lassen²⁰⁾:

- 18) a) H. Ost, J. prakt. Chem. (2) 29, 57 (1884);
 b) V. Hahn u. S. Kukulja, Croat. chem. Acta 33, 137 (1961);
 ref. Chem. Zbl. 1966, 3893
 19) E. Mennel, J. prakt. Chem. (2) 32, 176 (1885)
 20) A. R. Bickel, J. Amer. chem. Soc. 69, 1801 (1947)



1.3 Die Carbonylgruppe der 3-Hydroxy-4-pyrone reagiert nicht mit den üblichen Carbonylreagentien. Auch die von WOODS²¹⁾ sowie EIDEN²²⁾ beschriebene Kondensation von 4-Pyronen mit CH-aciden Substanzen zu Pyranylidenen versagt bei den 3-Hydroxy-4-pyronen. Das Carbonyl-Sauerstoffatom dagegen läßt sich leicht mit Phosphorpentasulfid durch Schwefel ersetzen²³⁾.

1.4 Die OH-Gruppe der 3-Hydroxy-4-pyrone verhält sich wie eine phenolische Hydroxylgruppe: Sie läßt sich verestern sowie in Äther überführen. Mit Eisen-III-chlorid entstehen stark farbige Chelat-Komplexe.

Die Säurestärke der Hydroxylgruppe in 3-Hydroxy-4-pyronen ist mit dem Verhalten von Phenolen vergleichbar und hängt

21) L.L.Woods, J.Amer.chem.Soc. 80, 1440 (1958)

22) F.Eiden, Angew.Chem. 71, 747 (1959); Arch.Pharmaz., Ber.dtsch.pharmaz.Ges. 293, 404 (1960); Naturwissenschaften 47, 61 (1960)

23) F.Eiden, Arch.Pharmaz., Ber.dtsch.pharmaz.Ges. 292, 193 (1959)

von Art und Anzahl der Substituenten ab. Neuere Untersuchungen²⁴⁾ ergaben folgende Dissoziationskonstanten von Mekonsäure (I), Komensäure (II) und Pyromekonsäure (III):

Tabelle 1

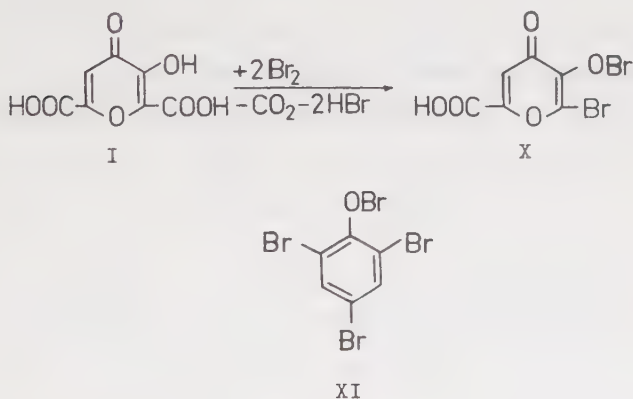
Dissoziationskonstanten	I	II	III
K_1	$6,4 \cdot 10^{-2} - 2,5 \cdot 10^{-1}$		
K_2	$1,6 \cdot 10^{-2}$	$1,7 \cdot 10^{-2}$	
K_3	$1,5 \cdot 10^{-10}$	$3,6 \cdot 10^{-8}$	$2,2 \cdot 10^{-8}$

- 1.5 Die Hydroxylgruppe in 3-Stellung von 4-Pyronen erleichtert elektrophile Substitutionsreaktionen am C-Atom 2. Wie bei Phenolen gelingen hier Halogenierungen, Nitrierungen und Umsetzungen mit Diazoniumsalzen.

24) M.J.Gorjajen, W.Ss.Wolkowa u. G.A.Tolstikow, Zhur. Obshechi Khim. 28, 2102 (1958), ref. Chem.Zbl. 1959, 14672

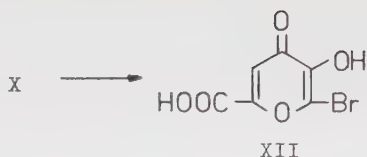
2. Umsetzungen von 3-Hydroxy-4-pyronen mit Brom

2.1 E. MENNEL⁵⁾ erhielt 1882 bei Untersuchungen an 3-Hydroxy-4-pyronen durch Einwirkung von zwei Äquivalenten Brom auf ein Äquivalent Mekonsäure (I) ein unbeständiges Bromderivat. MENNEL nannte diese Substanz Bromoxylbromkomensäure und formulierte sie, in Analogie zu dem von BENEDIKT²⁵⁾ beschriebenen Bromoxyltribromphenol (XI), als Ester der unterbromigen Säure nach X.

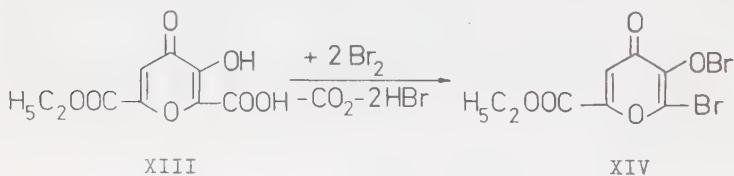


MENNEL gibt an, daß die mit drei Äquivalenten Kristallwasser ausfallende Verbindung X bei Raumtemperatur langsam, beim Erwärmen schneller Brom, Wasser und Bromwasserstoff abspaltet und dabei in 6-Bromkomensäure (XII) übergeht:

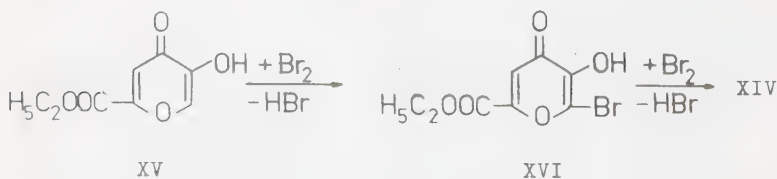
25) R. Benedikt, Liebigs Ann.Chem. 199, 127 (1879)



Nach Angaben des gleichen Autors⁵⁾ entsteht durch Einwirkung von Brom auf den leicht darstellbaren Monoäthylester der Mekonsäure (XIII) in vergleichbarer Weise Dibromkomensäureäthylester (XIV), der sich in Wasser, Alkohol und Äther, nicht aber in Benzol oder Chloroform löst.



2.2 Die Verbindung XIV läßt sich nach Angaben MENNELs auch aus Komensäureäthylester (XV) und Brom über den 6-Bromkomensäureäthylester (XVI), der isoliert werden muß, durch erneutes Behandeln mit Brom darstellen:



- 2.3 Ich habe die Vorschrift MENNELs mehrfach nachgearbeitet. In keinem Falle erhielt ich ein reines kristallines Dibromkomensäurederivat. Die in Wasser suspendierte Mekonsäure bzw. deren Monoäthylester lösten sich beim Zutropfen von Brom unter Kohlendioxidabgabe. Eine Isolierung von reinem Dibrom-4-pyron gelang jedoch weder durch Abkühlen noch durch vorsichtiges Eindampfen der Lösungen im Vakuum bei Raumtemperatur. Die auf diesem Wege gewonnenen Substanzen bestanden den Analysen nach aus Gemischen von Di- und Monobromderivaten.

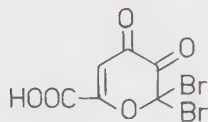
Da nach Angaben MENNELs sich der Dibromkomensäureäthylester (XIV) leicht in Äther lösen soll, habe ich die wäßrige Lösung des bromierten Mekonsäuremonoäthylesters mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Äthers mit Natriumsulfat und Abdunsten im Vakuum blieb ein gelbes, klares Öl zurück, das nach Brom roch, sich langsam in Monobromkomensäureäthylester (XVI) umwandelte und in saurer Lösung aus Kaliumjodid Jod freisetzte. Eine Titration mit Natriumthiosulfat ergab einen Gehalt von etwa 75 % an Dibromkomensäureäthylester.

- 2.4 MENNEL nahm an, daß die Dibromkomensäure (X) und ihr Ester (XIV) ein Derivat der unterbromigen Säure sei. Er schloß dies aus der Tatsache, daß die Dibromkomensäure in wäßriger Lösung aus Kaliumjodid Jod in Freiheit setzen kann.

PERATONER²⁶⁾, der sich mit MENNELs Dibromkomensäure be-

26) A.Peratoner u. Mitarbeiter, Gazz.chim.ital. 41 II, 642 u. 681 (1911)

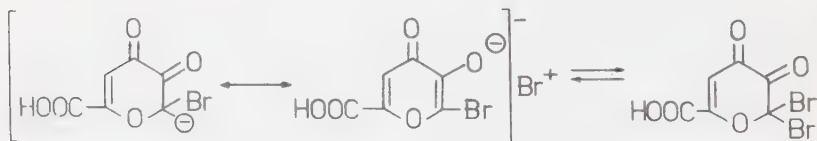
schäftigt hat und sie ebenfalls nicht rein erhalten konnte, formulierte sie als 6,6-Dibromkomensäure (XVII). Er führte als Begründung die Umsetzung mit o-Phenylendiamin zum Chinoxalin XIX (siehe Seite 12) an.



XVII

In neuerer Zeit hat FRESSENIUS²⁷⁾ für das Tribromphenolbrom eine Formulierung mit mesomerem Anion vorgeschlagen, wofür offensichtlich auch spektrophotometrische Untersuchungen von PRICE²⁸⁾ sprechen.

Eine Formulierung der Dibromkomensäure in ähnlicher Weise scheint mir am besten ihre Reaktionen und Eigenschaften zu erklären:



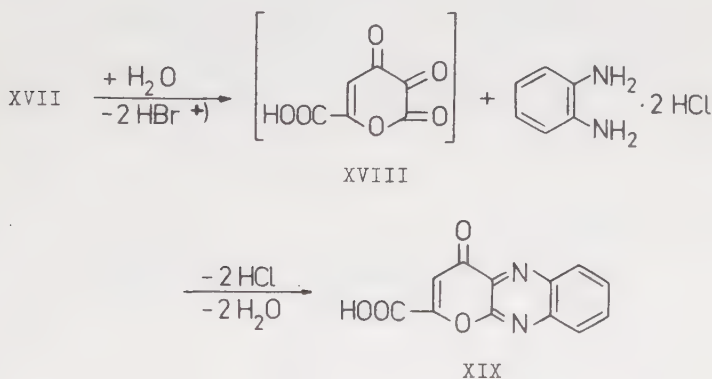
XVII

27) Ph.Fresenius, Angew.Chem. 64, 470 (1952)

28) J.A.Price, J.Amer.chem.Soc. 77, 5436 (1955)

3. Umsetzungen von Brom-3-hydroxy-4-pyronen mit o-Phenylendiamin

3.1 1911 haben PERATONER und Mitarbeiter²⁷⁾ die Dibromkemensäure mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid durch Stehenlassen in Wasser bei Raumtemperatur umgesetzt. Es entstand - nach Angaben der italienischen Autoren - ein rotbrauner Niederschlag, den PERATONER als Chinoxalin nach XIX formulierte. Er nahm folgenden Reaktionsverlauf an:



3.2 Ich habe die oben angegebene Vorschrift nachgearbeitet und erhielt aus der wäßrigen Lösung der Dibromkemensäure mit einer äquivalenten Menge o-Phenylendiamin-dihydrochlorid - den Angaben PERATONERS entsprechend - ein rotbraunes Reaktionsprodukt.

+) Nach Peratoner werden zwei Äquivalente Bromwasserstoff frei. Die Bestimmungsmethode wurde nicht angegeben, ebensowenig eine Reinigungsmethode für das Reaktionsprodukt.

Es gelang mir nicht, die Substanz XIX aus einem der üblichen Lösungsmittel umzukristallisieren. Als Säure löste sie sich in Natronlauge und Sodalösung sowie in Pyridin leicht.

Durch Ausfällen mit Salzsäure ließ sich dann eine halogenfreie Substanz gewinnen, die, wie das Dünnschichtchromatogramm zeigt, besser gereinigt war (Abb. 1).



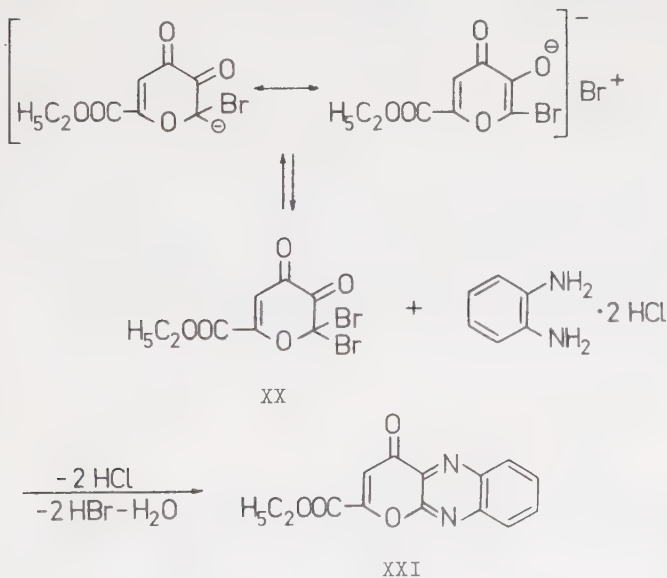
Abb. 1 Dünnschichtchromatogramm der Substanz XIX als Rohprodukt (2) und gereinigt (1). Absorbens: Kieselgel G (Merck); Fließmittel: Chloroform/Methanol/DMFA = 8/2/1.

Zum Nachweis der Carboxylgruppe habe ich das Silbersalz von XIX dargestellt und versucht, dieses mit p-Bromphenacylbromid in den entsprechenden Ester überzuführen. Zwar ist es mir gelungen, in geringer Menge eine gelbe Substanz zu isolieren, diese ließ sich jedoch so schlecht reinigen, daß die Elementaranalysen zu hohe C-, H- und N-Werte und

einen zu niedrigen Br-Wert ergaben.

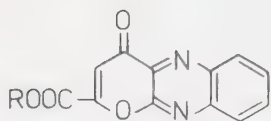
Bei der Behandlung einer Lösung der Substanz XIX in Dimethylformamid mit Diazomethan entstand ein rot gefärbtes Öl, das ich nicht weiter untersuchte.

Es gelang mir aber, den Äthylester XXI durch Umsetzung des Dibromkomensäureäthylesters (XX) mit o-Phenylen-diamindihydrochlorid zu erhalten. Das Reaktionsprodukt ließ sich durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Dioxan und Dimethylformamid reinigen. Die hellgelben Kristalle zeigten einen Schmelzpunkt von $230 - 31^{\circ}$ (Zers.). Die Ausbeute an gereinigter Substanz betrug 2 % d.Th..

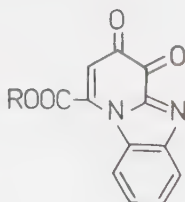


3.3 PERATONER formulierte die Struktur des Umsetzungsproduktes aus Dibromkomensäure und o-Phenylendiamin als 2,3-Dihydro-6-carboxy-4-pyrono-(2,3-b)-chinoxalin nach XIX. Als Beweis führte er die Kondensation von XIX mit Phenylhydrazin zum Phenylhydrazon an. Dieses soll sich durch Erhitzen mit Salzsäure wieder in die Ausgangsubstanzen spalten. Ich habe diese Angaben PERATONERS nachgearbeitet, kann sie aber nicht bestätigen: Die Verbindung XIX setzte sich mit Phenylhydrazin nicht um.

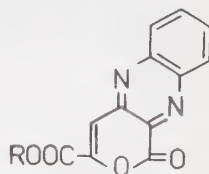
Den Analysen nach läßt sich somit der Pyrono-chinoxalin-carbonsäureäthylester - denn nur diesen konnte ich rein isolieren - außer nach XXI auch nach XXII oder XXIII formulieren.



XXI



XXII



XXIII

Das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes aus Dibromkomensäureäthylester und o-Phenylendiamin-dihydrochlorid läßt eine Entscheidung zwischen XXI, XXII und XXIII nicht zu. Die Carbonylbanden bei 1740 und 1770 cm^{-1} können Ester-

und Keton- bzw. Lactoncarbonylen zugeordnet werden
(Abb. 2).

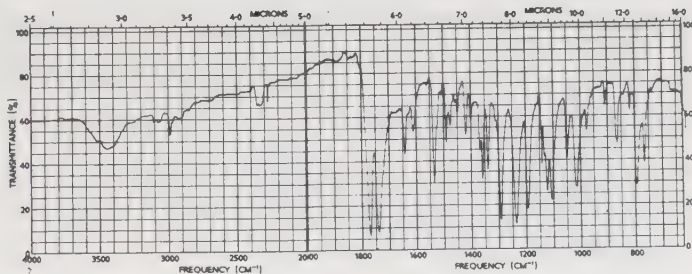
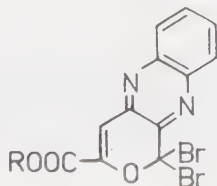


Abb.2 IR-Spektrum des Umsetzungsproduktes aus Dibromkomensäureäthylester und o-Phenylendiamin-dihydrochlorid (in KBr).

Eine nach XXII formulierte Verbindung sollte sich mit Carbonylreagentien umsetzen lassen, was nicht der Fall war. Außerdem wäre nach dieser Formulierung die auf S. 25 beschriebene Addition von einem Äquivalent Alkohol zu einem stabilen, stark gefärbten Reaktionsprodukt nicht zu erklären.

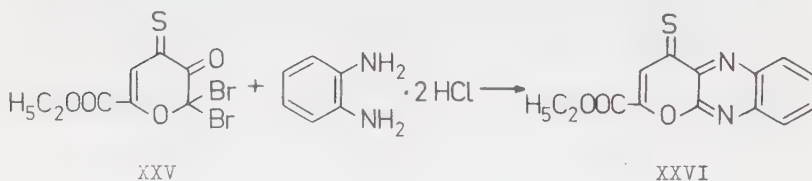
Eine Formulierung nach XXIII wäre nur über eine Hydrolyse des Dibromkomensäureäthylesters oder eines Dibromchinoxalins (XXIV) denkbar.



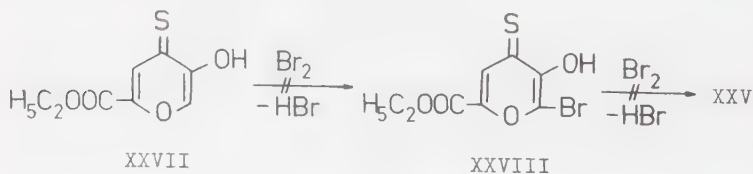
XXIV

Wie noch gezeigt wird, setzen sich die Hydrolyseprodukte der Dibromkomensäure - die Monobromkomensäure (XII) und die 6-Hydroxykomensäure (XXXVII) - unter vergleichbaren Bedingungen mit o-Phenylendiamin nicht um (siehe 3.6).

- 3.4 Ich versuchte, die Struktur XXI durch Umsetzung von Dibrom-4-thiokomensäureäthylester (XXV) mit o-Phenylendiamindihydrochlorid zu beweisen: Die Anwesenheit des Thiocarbonylschwefels im Molekül würde dann eine Umsetzung zu XXIII ausschließen.



Ich erhitzte Mekonsäuremonoäthylester (XIII) in Pyridin mit Phosphorpentasulfid, um dann über das 4-Thiopyron das Dibromderivat XXV herstellen zu können. Bei dieser reaktion entstanden jedoch nur Zersetzungsprodukte. Auch die Bromierung des 4-Thiokomensäureäthylesters (XXVII) gelang nicht.



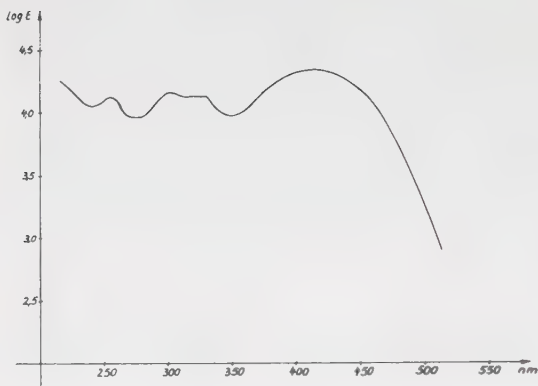
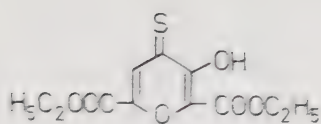


Abb.3 UV-Spektrum von XXIX (in Methanol)

Das IR-Spektrum von XXIX (Abb. 4) zeigt eine starke Estercarbonylbande bei $1720 - 1730 \text{ cm}^{-1}$. Eine Absorptionsbande bei 1080 cm^{-1} kann dem Thiocarbonyl zugeordnet werden, das nach NAKANISHI³¹⁾ zwischen 1050 und 1200 cm^{-1} absorbieren soll. Die entsprechende Bande des 4-Thiomekonsäurediäthylesters (XXX) liegt bei 1085 cm^{-1} (Abb. 5).

31) K.Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo Company Limited, Tokyo 1962, S.54



XIX

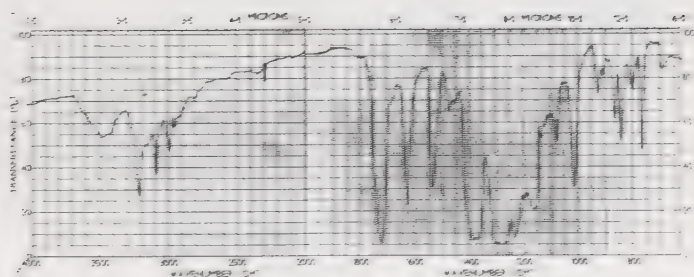


Abb. 4 IR-Spektrum von XIX (in KBr)

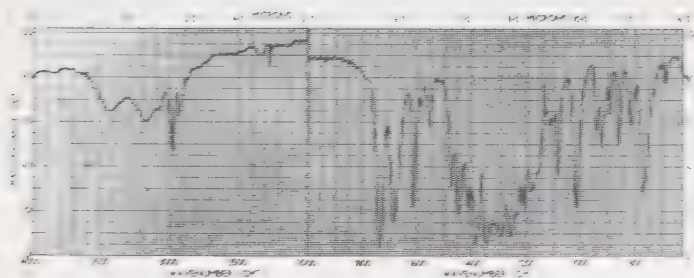
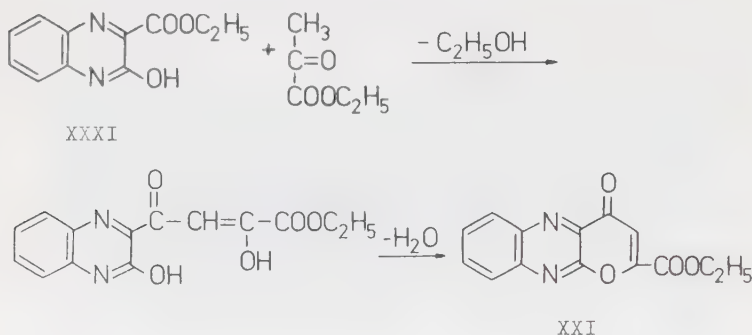


Abb. 5 IR-Spektrum von XIX (in KBr)

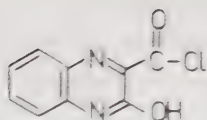
3.5 Ein Weg zur Darstellung von XXI sollte durch eine Esterkondensation des 2-Hydroxy-chinoxalin-3-carbonsäureäthylesters (XXXI)³²⁾ mit Brenztraubensäureester als OH-acider Komponente und anschließendem Ringschluß beschrieben werden.



Die Kondensation von XXXI mit Brenztraubensäureester jedoch gelang trotz mehrfacher Variation der Versuchsbedingungen nicht. Ich erhielt in jedem Falle die Ausgangssubstanz XXXI zurück.

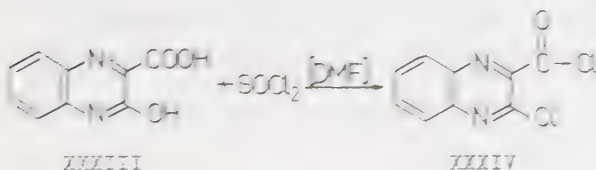
Deshalb versuchte ich, das reaktionsfähigere Säurechlorid XXXII des Chinoxalins XXXIII umzusetzen.

32) Nach der Vorschrift von H. Ohle u. W. Gross aus Mesoxal-säurediäthylester und o-Phenylendiamin, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2262 (1935)



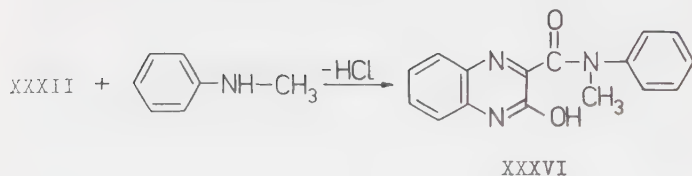
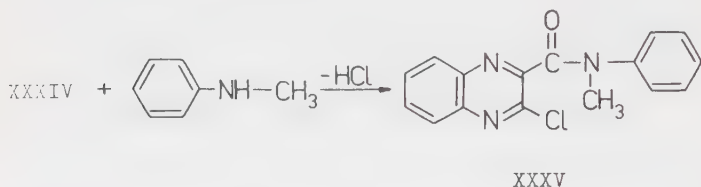
XXXIII

Dieses ist nach HABIB und REES³³⁾ aus der Säure XXXIII mit Thionylchlorid darstellbar. Die Säure XXXIII soll nach KÜHLING³⁴⁾ in wenig guten Ausbeuten aus Mesoxalsäure und o-Phenyldiamin-dihydrochlorid entstehen. Bei der Umsetzung des Di-Natriumsalzes der Mesoxalsäure mit der gleichen Menge o-Phenyldiamin-dihydrochlorid gelang mir die Kondensation in 73 %-iger Ausbeute (Reinsubstanz). Die Chlorierung der Säure XXXIII mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen Dimethylformamid lieferte jedoch das zweifach chlorierte Chinoxalincarbon-säurederivat XXXIV:



33) M.S. Habib u. C.W. Rees, J.chem.Soc. London, 1960, 3389
 34) C.Kühling, Ber.dtsch.chem.Ges.24, 2363 (1891)

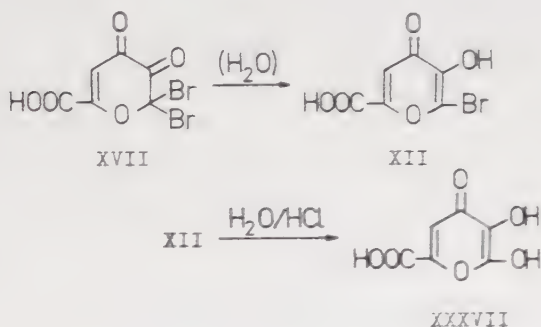
XXXIV ließ sich leicht mit N-Methylanilin in das chlorhaltige Säureamid XXXV überführen. Auf diese Weise konnte die Struktur von XXXIV als 2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäurechlorid gesichert werden. XXXV schmilzt bei 160° und unterscheidet sich erheblich von dem von HABIB und REES³³⁾ beschriebenen Säureamid XXXVI, das bei 242° schmilzt.



Eine Umsetzung von XXXIV mit Brenztraubensäureester in Pyridin führte jedoch ebenfalls nicht zum Erfolg. Eine kristalline Substanz ließ sich aus dem Reaktionsgemisch nicht isolieren.

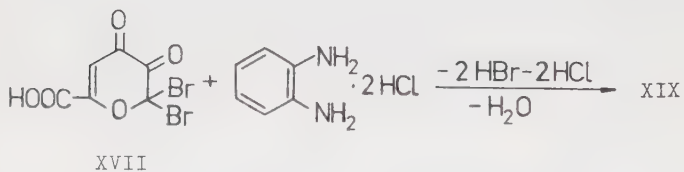
- 3.0 Nach PERATONER²⁶⁾ soll die Dibromkomensäure (XVII) zuerst zum Triketoderivat XVIII hydrolysiert werden und sich dann mit dem Dihydrochlorid des o-Phenylendiamins zum Chinoxalin XIX kondensieren. Dieser Reaktionsmechanismus ist unwahr-

scheinlich, da aus der Dibromkomensäure (XVII) in wässriger Lösung schon bei Raumtemperatur nach einiger Zeit die Monobromkomensäure (XII) entsteht. Diese setzt sich, wie meine Untersuchungen ergaben, unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid nicht um. Durch Hydrolyse des Monobromderivates XII entsteht die 6-Hydroxykomensäure XXXVII 4b)4c)6).



XXXVII reagiert mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid nicht. Beim Erhitzen auf dem Wasserbad entstand nur eine schwach violett gefärbte Lösung, aus der ein Umsetzungsprodukt nicht zu isolieren war.

Da somit eine Hydrolyse des Dibromderivates XVII zum Triketon XVIII unwahrscheinlich ist, nehme ich an, daß die Umsetzung in folgender Weise verläuft:



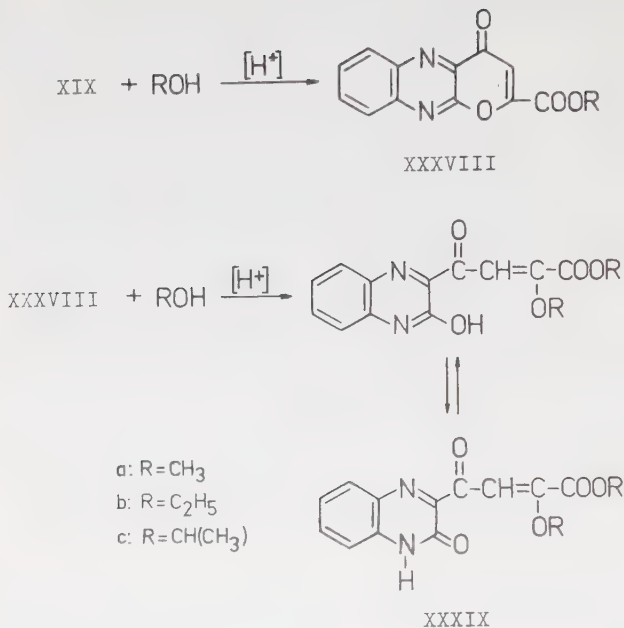
4. Umsetzungen des 2,3-Dihydro-6-carboxy-4-pyrono-
(2,3-b)-chinoxalins mit Alkoholen

4.1 Beim Versuch, die Carbonsäure XIX aus äthanolischer Suspension mit Schwefelsäure als Katalysator in den Ester XXI zu überführen, erhielt ich als Reaktionsprodukt eine leuchtend rote, umkristallisierbare Substanz vom Schmelzpunkt 135° . Wiederholte Umsetzungen nach gleicher Vorschrift ergaben häufig schmierige Produkte, aus denen ich nur geringe Mengen der roten Verbindung gewinnen konnte. Die niedrige Ausbeute ist offenbar durch die Schwerlöslichkeit der Säure XIX in Äthanol bedingt. Der Ester XXI dagegen setzte sich leicht und in guten Ausbeuten zu der gleichen roten Substanz um.

Durch Behandlung des Mekonsäuremonoäthylesters (XIII) mit Brom in 50 %-igem Äthanol und darauffolgender Kondensation mit o-Phenylendiamin-dihydrochlorid erhielt ich die gleiche rote Substanz in 48 %-iger Ausbeute.

Nach den Elementaranalysen und der Molekulargewichtsbestimmung kommt der Verbindung die Summenformel

$C_{16} H_{16} N_2 O_5$ zu. Daraus ergibt sich, daß das Reaktionsprodukt ein Äquivalent Äthanol mehr enthält als der Ester XXI. Es spricht vieles dafür, daß hier neben der Veresterung der Carboxylgruppe der Pyronring zum Chinoxalinderivat XXXIX b aufgespalten worden ist.



Das IR-Spektrum der Substanz XXXIX b, in KBr gemessen (Abb. 6), zeigt je eine Carbonylbande bei 1745 und 1723 cm⁻¹, die den Ester- und Ketoncarbonylgruppen zugeordnet werden können. Eine dritte Absorptionsbande bei 1717 cm⁻¹ ist wahrscheinlich einer Amidcarbonylschwingung zuzuschreiben³⁵⁾. In Chloroform gelöst (Abb. 7) zeigt die Substanz nur noch eine starke Bande

35) Normalerweise liegen Säureamidcarbonylbanden bei 1650 bis 1690 cm⁻¹. Die hier gefundene auffallend kurzwellige Absorption ist auch bei anderen cyclischen Säureamiden beschrieben worden, K. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*, Nankodo Company Limited, Tokyo 1962, S. 47

bei 1734 cm^{-1} , was evtl. auf Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen ist.

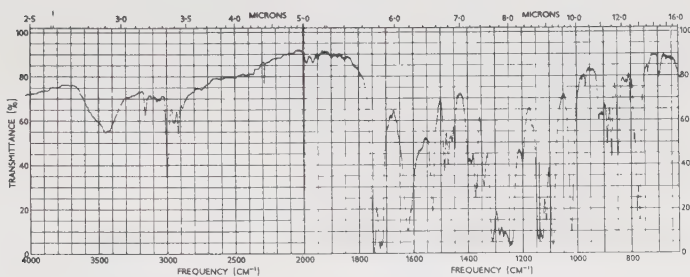


Abb. 6 IR-Spektrum von XXXIX b (in KBr)

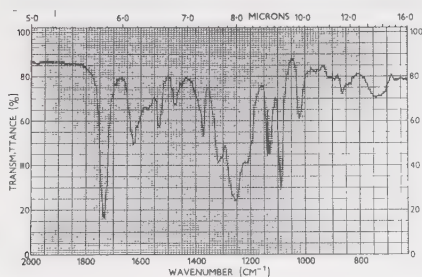
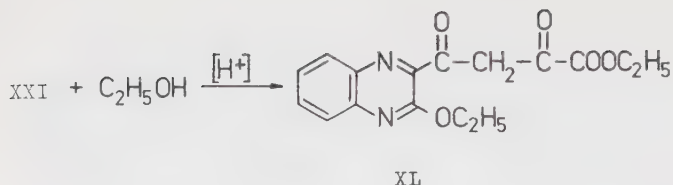


Abb. 7 IR-Spektrum von XXXIX b (in CHCl_3)

Weniger wahrscheinlich, aber nicht auszuschließen, ist auch die Alkoholyse des Pyronringes in XXI zum Äthoxy-chinoxalin XL.



- 4.2 Auch mit Methanol konnte die Substanz XIX verestert und der Pyronring gespalten werden. Die beste Ausbeute erhielt ich in Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel und mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator. Sie betrug 32 % d. Th. gegenüber 11 % d. Th. bei der Umsetzung in Methanol allein und mit Schwefelsäure als Katalysator. Aus Ligroin umkristallisiert, entstanden rote Kristallnadeln, nach längerem Erhitzen in Methanol kristallisierten verfilzte, orangefarbene Kristalle aus. Beide Substanzen haben jedoch den gleichen Schmelz- und Mischschmelzpunkt, ferner sind die IR- und UV-Spektren identisch.
- 4.3 Nicht ohne Schwierigkeiten gelang die Veresterung der Säure XIX mit Isopropanol. Das Reaktionsprodukt kristallisierte zwar aus einer konzentrierten Ligroinlösung aus, war aber nicht ganz analysenrein zu erhalten. Umsetzungen der Säure XIX mit n-Butanol und Benzylalkohol gelangen nicht.
- 4.4 Die UV-Spektren der Umsetzungsprodukte von XIX mit

Methanol (1), Äthanol (2) und Isopropanol (3) (Abb. 8) sind praktisch identisch. Ich nehme deshalb für alle drei Substanzen die Struktur XXXIX an.

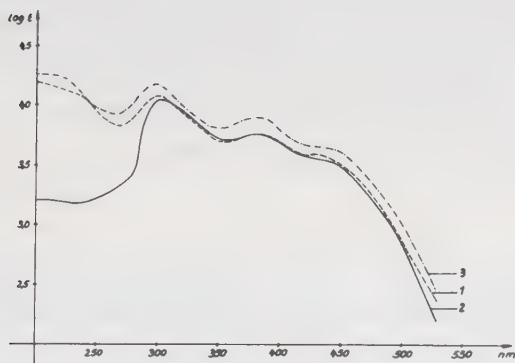


Abb. 8 UV-Spektren der Umsetzungsprodukte aus Substanz XIX mit Methanol (1), Äthanol (2) und Isopropanol (3) (in Methanol)

Das IR-Spektrum der Verbindung XXXIX a (Abb. 9) zeigt in Kaliumbromid Carbonylbanden bei 1720 und 1747 cm^{-1} , in Chloroform gelöst - wie bei XXXIX b - nur eine Bande bei 1738 cm^{-1} (Abb. 10).

Das IR-Spektrum des Isopropylderivates (XXXIX c) (Abb. 11) absorbiert im Carbonylbereich bei 1723 cm^{-1} .

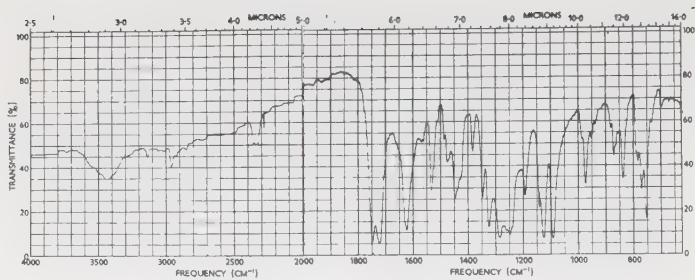


Abb. 9 IR-Spektrum von XXXIX a (in KBr)

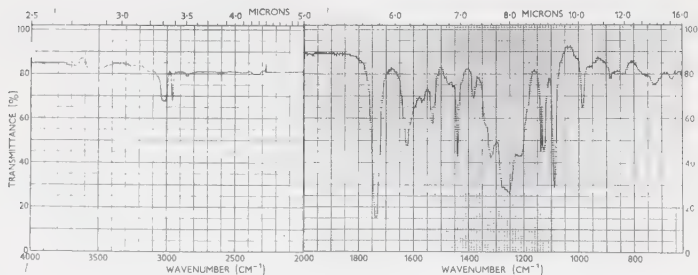


Abb. 10 IR-Spektrum von XXXIX a (in CHCl_3)

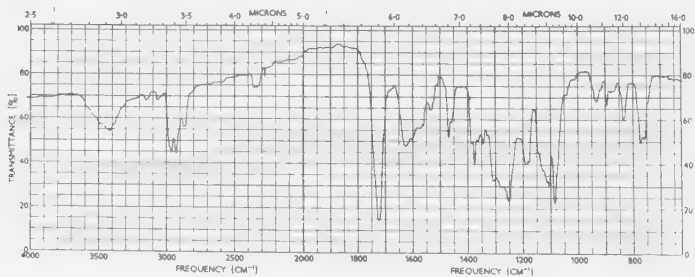
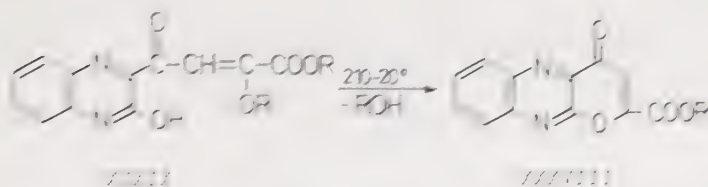


Abb. 11 IR-Spektrum von XXXIX c (in KBr)

4.2 Erhitzt man die Substanz XXXIX mehrere Stunden in Diphenyläther auf $210 - 260^\circ$, so erhält man nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid gelbe Kristalle, die XXXIX a) entstanden so die gleiche Substanz wie aus Diäthylmaleat-ester (IX) und o-phenyldiamin-dihydrochlorid (siehe 3.2), nämlich XXI. Aus dem entsprechenden Methyl-derivat (XXXIX a) erhielt ich das 2,2-Diäthyl-6-äthylmethoxy-4-pyridon-(2,3-c)-oxinoxalin XXXVIII, $R = \text{Et}$.



Der gleiche Kurvenverlauf im UV-Spektrum (Abb. 12) der Umsetzungsprodukte aus dem Methyl- und Äthyl-derivat bestätigt die gleiche Struktur beider Verbindungen.

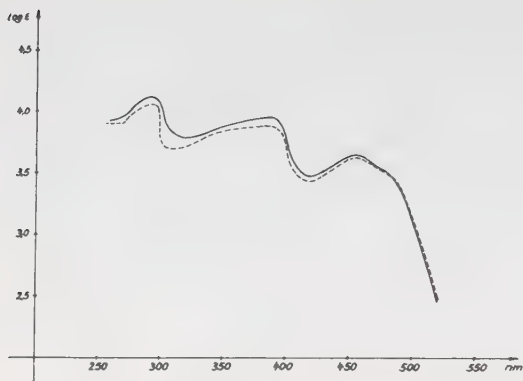


Abb. 12 UV-Spektrum von XXXVIII (in DMFA)



Das IR-Spektrum des Methylesters XXXVIII (Abb. 13) stimmt ebenfalls gut mit dem des Äthylesters XXI (Abb. 2) überein. Die entsprechenden Carbonylbanden des Methylesters liegen bei 1733 und 1765 cm⁻¹.

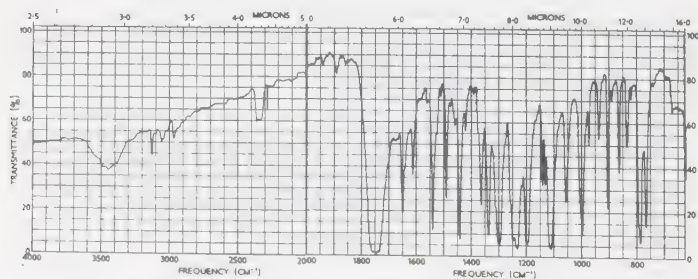
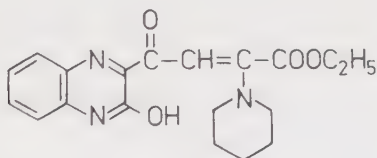


Abb. 13 IR-Spektrum von XXXVIII (R=CH₃) (in KBr)

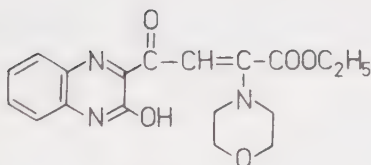
5. Umsetzungen des 2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-äthoxypropen-1'-on)-chinoxalins (XXXIX) mit Aminen

Die Substanz XXXIX b sollte sich als vinyloger Ester mit Aminen leicht zu den entsprechenden Enaminen bzw. vinylogenen Säureamiden umsetzen lassen.

5.1 Mit Piperidin und Morpholin in äquimolarem Verhältnis in Äthanol erhitzt, entstanden tatsächlich aus XXXIX b die orangefarbenen Enamine XLI und XLII.



XLI



XLII

Die Elementaranalysen stimmen mit den berechneten Werten überein. Die UV-Spektren zeigen im wesentlichen den gleichen Verlauf wie die UV-Spektren der Alkoholyseprodukte von XXXIX.

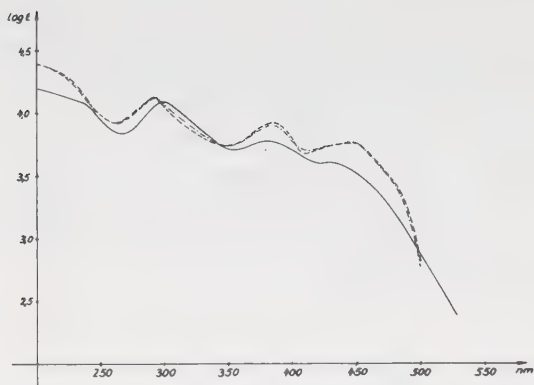


Abb. 14 UV-Spektren von XLI, XLII u. XXXIX a (in Methanol)

----- Subst. XLI
 - · - · - · Subst. XLII
 _____ Subst. XXXIX a

In den IR-Spektren des Piperidin- und des Morpholinderivates (Abb. 15 u. Abb. 16) sind Carbonylbanden bei 1731 und 1726 cm^{-1} zu beobachten.

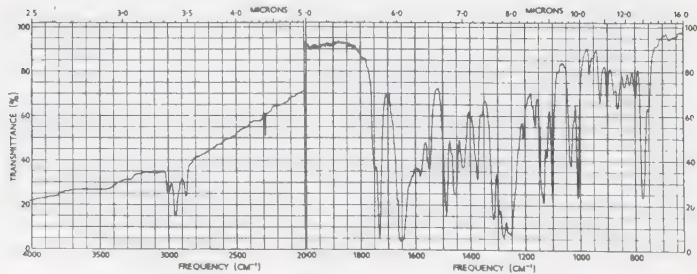


Abb. 15 IR-Spektrum von XLI (in KBr)

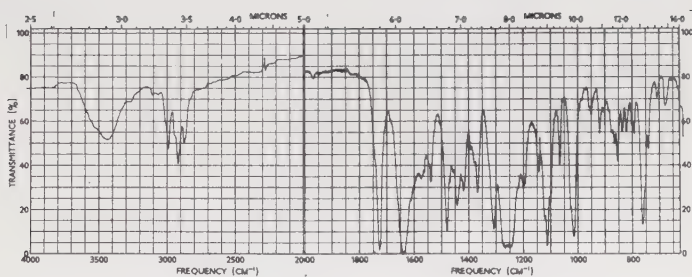
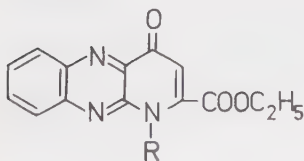


Abb. 16 IR-Spektrum von XLII (in KBr)

5.2 Bei den Umsetzungen des vinylogenen Esters XXXIX b mit primären Aminen ist ein Ringschluß zum Pyridon zu erwarten. Mit einem Überschuß von Methylamin, Äthylamin und p-Toluidin umgesetzt, erhielt ich gelbe Substanzen, deren Analysen auf die Formulierung XLIII passen.



XLIII

a: R = CH₃

b: R = C₂H₅

c: R = C₆H₅CH₃(p)

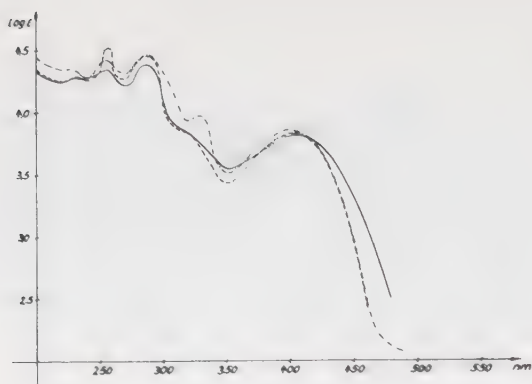
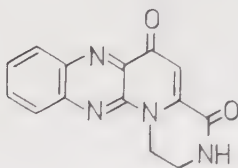


Abb. 16 UV-Spektren von XLIII a-c (in Methanol)
----- Subst. XLIII a
————— Subst. XLIII b
-.-.-.-.- Subst. XLIII c

Die Hauptmaxima im UV-Spektrum der Pyridone XLIII (siehe Abb. 16) liegen bei etwa 400 nm und sind um durchschnittlich 50 nm zum Kurzwelligen verschoben gegenüber den Maxima im Spektrum der Pyronderivate XXXVIII (siehe Abb.12). Diese Tatsache stimmt gut mit allgemeinen Beobachtungen überein, wonach 4-Pyridone im Kürzerwelligen absorbieren als 4-Pyrone. Im übrigen sind die UV-Absorptionskurven der Chinoxalinpyrone XXXVIII den Kurven der Chinoxalinpyridone des Typs XLIII sehr ähnlich.

5.3 Bei der Umsetzung von XXXIX b mit Äthylendiamin fiel ein gelber Niederschlag aus, der aus Dioxan unkristallisiert, sich zwischen 330° und 360° zersetzte. In Übereinstimmung mit den Elementaranalysen und dem IR-Spektrum ist das cyclische Säureamid **XLIV** entstanden.



XLIV

Das IR-Spektrum von **XLIV** (Abb. 17) zeigt eine breite Bande bei $1670 - 1680\text{ cm}^{-1}$ (Pyridoncarbonyl) und eine Bande bei 1705 cm^{-1} (Säureamidcarbonyl)³⁵.

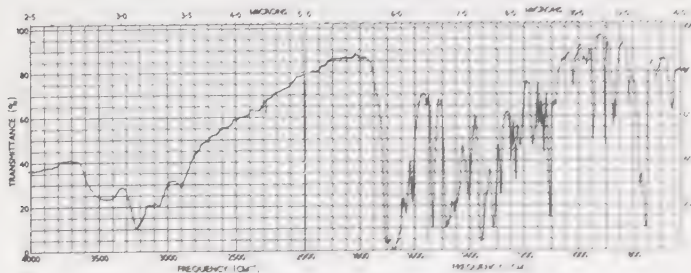
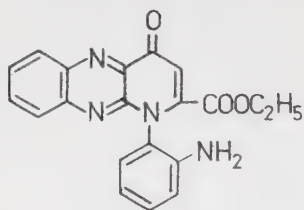


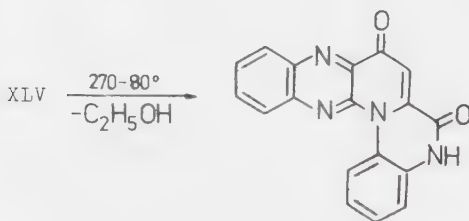
Abb. 17 IR-Spektrum von **XLIV** (in KBr)

Mit o-Phenylendiamin entsteht die Substanz XLV, die sich auch direkt bei der Kondensation des Dibromkohlensäureäthylesters (XX) mit einem Überschuß an o-Phenyldiamindihydrochlorid bildet.



XLV

Die Verbindung XLV cyclisiert sich unter Alkoholabspaltung zu XLVI, wenn man sie auf 270 - 80° erhitzt oder die Lösung in einem Gemisch aus Eisessig/Acetanhydrid am Rückfluß kocht.



XLVI

Im IR-Spektrum von XLV (Abb. 18) kann die Absorption bei 1670 cm^{-1} dem Pyridoncarbonyl und die bei 1725 cm^{-1} dem Estercarbonyl zugeordnet werden. Die Breite der Aminbande bei 3400 cm^{-1} rührt offensichtlich von Wasserstoffbrückenbindungen her. Im IR-Spektrum von XLVI (Abb. 19) fehlt die Estercarbonylbande bei 1725 cm^{-1} , die Bande bei 1700 cm^{-1} ist - wie bei XLIV - dem Säureamidcarbonyl zuzuordnen.

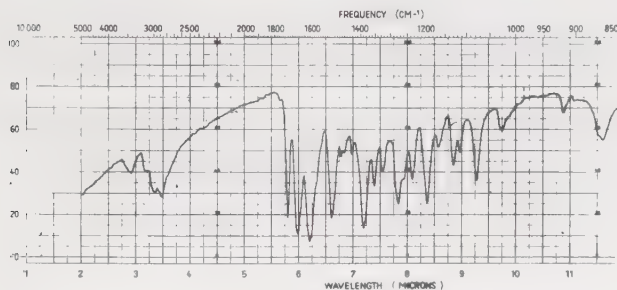


Abb. 18 IR-Spektrum von XLV (in KBr)

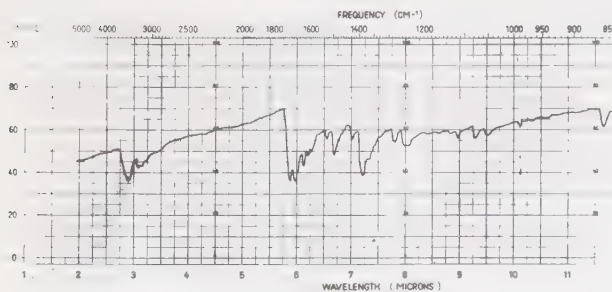


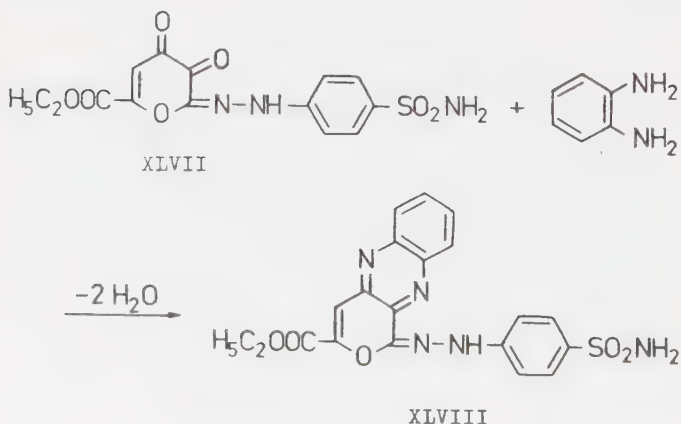
Abb. 19 IR-Spektrum von XLVI (in KBr)

6. Umsetzungen von Komensäure und Komensäurederivaten mit o-Phenylendiamin

Die bisher beschriebenen Umsetzungen zeigen, daß die reaktionsfähige Dibromkomensäure (XVII) und ihr Äthylester (XX) mit o-Phenylendiamin zu Chinoxalinen reagieren können (3.1 u. 3.2).

6.1 Mich interessierte nun die Frage, wie die Komensäure (II) selbst mit o-Phenylendiamin reagiert. Entsteht (nach 1.2) ein Pyridon, bildet sich ein Benzimidazol oder setzt sich die Komensäure ebenfalls zu einem Chinoxalin um?

6.2 Nach Angaben russischer Autoren³⁶⁾ läßt sich das p-Sulfonamidphenylhydrazon des Komensäureäthylesters (XLVII) mit o-Phenylendiamin in das Chinoxalinderivat XLVIII überführen:



36) G.A.Garkusha, Zhur.Obshchei Khim. 23, 1578 (1953);
ref.Chem.Abstr. 1954, 11400

6.3 Ich erhitzte Komensäure (II) und o-Phenylendiamin in Eisessig: Es entstand nach wenigen Minuten ein rot gefärbter Niederschlag, der sich aus Dimethylformamid zu einer orangefarbenen Substanz umkristallisieren ließ. Die in den üblichen Laborsolventien unlösliche Substanz sublimiert bei etwa 300° und schmilzt zwischen 320° und 325° unter Zersetzung. Wie ein Dünnschichtchromatogramm (Abb. 20) zeigte, war nach mehrmaligem Umkristallisieren eine einheitliche Substanz (in etwa 30 %-iger Ausbeute) entstanden.

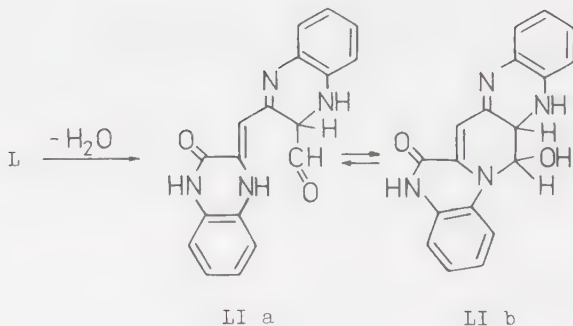
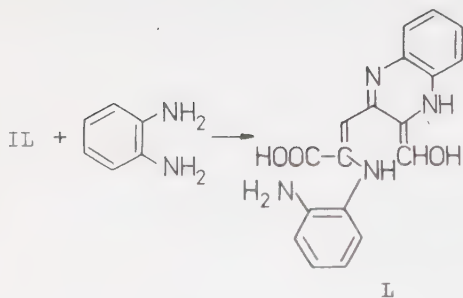
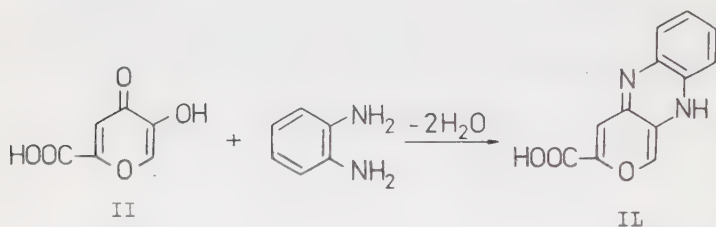


Abb. 20 Dünnschichtchromatogramm des Umsetzungsproduktes aus Komensäure und o-Phenylendiamin (1), Komensäure (2) und o-Phenylendiamin (3). Absorbens: Kieselgel G (Merck); Fließmittel: Äthanol/Benzol = 1/9.

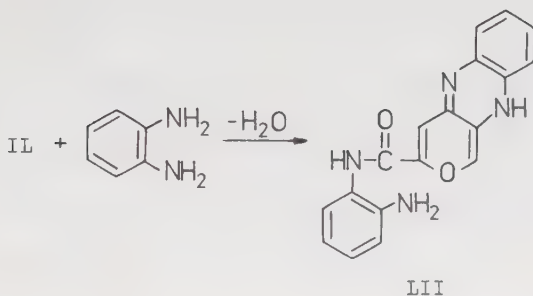
Die Elementaranalysen passen gut auf die Umsetzung eines Äquivalentes Komensäure mit zwei Äquivalenten o-Phenyl-

diamin unter Austritt von drei Äquivalenten Wasser.

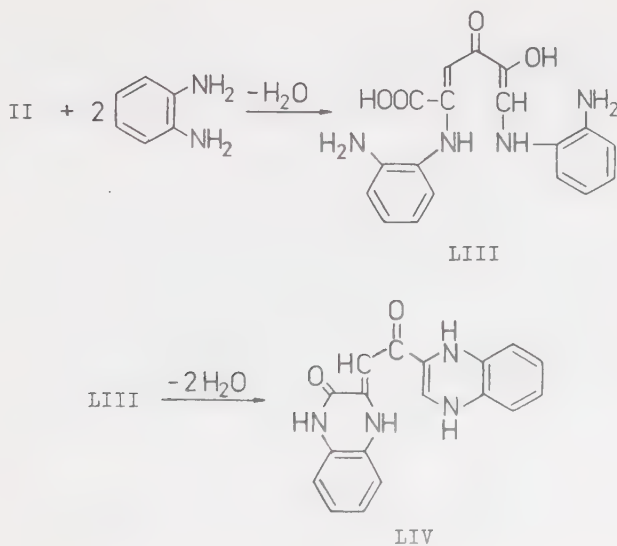
Der Literatur³⁶⁾ und meinen bisherigen Erfahrungen nach wäre eine Umsetzung in folgender Weise denkbar: Die Komensäure reagiert mit o-Phenylendiamin zum Dihydrochinoxalin IL, das sich dann unter Wasserabspaltung über L zum Amid LIa bzw. LIb kondensiert:



Möglich wäre aber auch die Reaktion des Chinoxalins IL mit o-Phenylendiamin zum Amid LII:

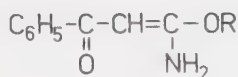


Schließlich wäre noch eine Ringaufspaltung der Komen-säure nach LIII zu formulieren. Aus LIII kann dann unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser LIV entstanden sein:



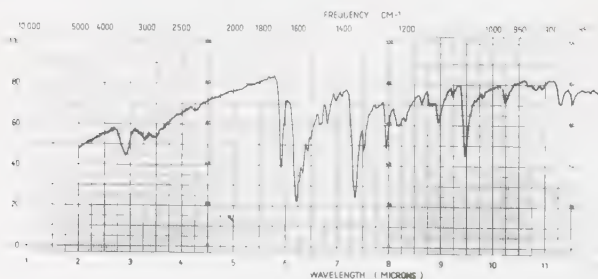
Die Elementaranalysen lassen bei gleicher Bruttoformel von LI, LII und LIV keine Entscheidung zu.

Das IR-Spektrum (Abb. 21) des Kondensationsproduktes besitzt eine breite Bande im OH-NH-Gebiet und eine Carbonylabsorption bei 1690 cm^{-1} . Das spricht für eine Chinoxalinbildung nach LI oder LII und gegen die Formulierung nach LIV, bei der zusätzlich eine Ketoncarbonylbande zu erwarten wäre. Die im IR-Spektrum fehlende NH_2 -Doppelbande spricht nicht unbedingt gegen LII. Nach STACHEL³⁷⁾ z. B. zeigt das IR-Spektrum des Enamins LV nur eine NH-Bande.



LIV

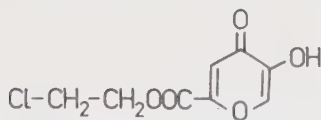
Die im IR-Spektrum bei 1610 cm^{-1} auftretende scharfe Bande läßt sich der $\text{C}=\text{N}$ - Gruppierung zuordnen.



37) Privatmitteilung von Herrn Prof. Dr. H. D. Stachel, Institut für Pharmazeutische Chemie, München

Abb. 21 IR-Spektrum des Reaktionsproduktes aus Komensäure und o-Phenylendiamin (in KBr)

Für eine Säureamidbildung spricht außer der Amidcarbonylschwingung im IR-Spektrum die Reaktion des β -Chloräthylesters der Komensäure (LVI) mit o-Phenylendiamin, die unter Abspaltung von β -Chloräthanol zum gleichen chlorfreien Reaktionsprodukt führte wie die Reaktion von Komensäure mit o-Phenylendiamin. IR-Spektrum und Analysen beweisen die Identität der beiden Reaktionsprodukte.



LVI

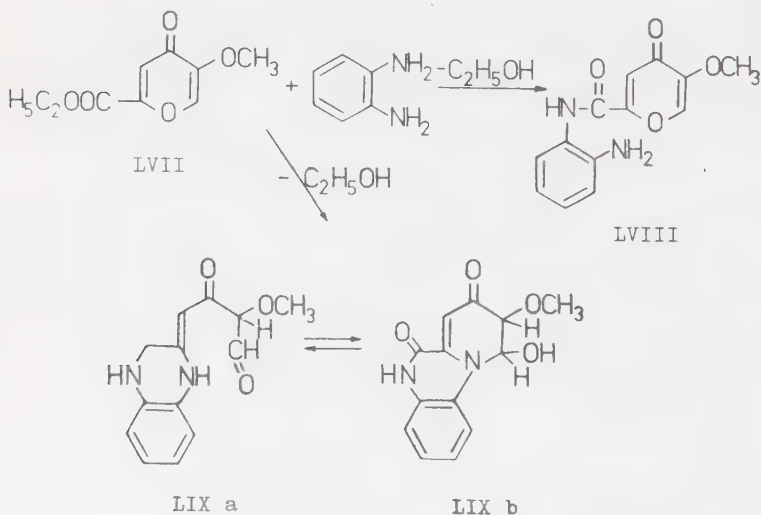
Während sich Komensäure (II) in neutralen und schwach sauren Lösungsmitteln mit o-Phenylendiamin kondensieren läßt, konnte ich den Komensäureäthylester (XV) nur in schwach sauren Lösungsmitteln wie Essigsäure in der gleichen Weise umsetzen, in indifferenten Lösungsmitteln trat keine Reaktion ein. Dies deutet darauf hin, daß die Umsetzung von Komensäure mit 1,2-Diaminen säurekatalysiert ist.

- 6.4 Um die Reaktion der 3-OH-Gruppe des untersuchten 4-Iyrons auszuschalten, setzte ich den O-Methyläther des Komen-

säureäthylesters (LVII) mit o-Phenylendiamin um.

Nach dem Erhitzen der Reaktionspartner in Eisessig wurden nur geringe Mengen 2-Methylbenzimidazol isoliert, das durch Kondensation von Essigsäure mit o-Phenylendiamin entstanden war. Mit Wasser als Lösungsmittel entstand jedoch in guter Ausbeute ein schwach gelb gefärbtes Reaktionsprodukt. Dieses ist in den meisten Lösungsmitteln unlöslich, läßt sich aus viel Wasser umkristallisieren und schmilzt unter Zersetzung zwischen 290° und 295° .

Hier stimmen die Elementaranalysen auf eine Reaktion des Pyrons mit o-Phenylendiamin im molaren Verhältnis 1 : 1 unter Austritt eines Äquivalentes Äthanol. Der berechneten Summenformel nach kann einfache Amidbildung LVIII oder Ringaufspaltung und Amidbildung LIX a bzw. LIX b stattgefunden haben:



Gegen eine einfache Amidbildung spricht eine Verschiebung des Hauptmaximums beim UV-Spektrum des Reaktionsproduktes im Vergleich zum Spektrum des Esters LVII um 60 nm (Abb. 22).

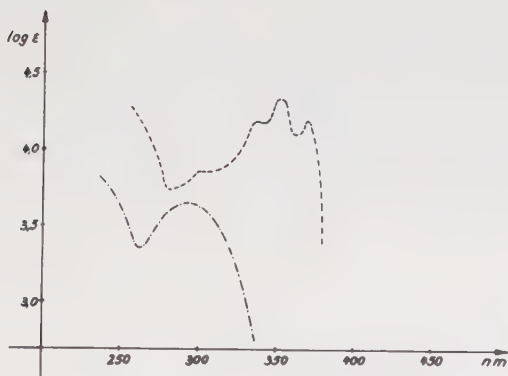


Abb. 22 UV-Spektrum
 ----- des Reaktionsproduktes (in DMFA)
 -.-.-.-.- des Esters LVII (in Methanol)

Im IR-Spektrum fehlt die NH-Doppelbande des primären Amins. Außerdem ließ sich die Substanz weder im siedenden Acetanhydrid noch mit Acetylchlorid acetylieren.

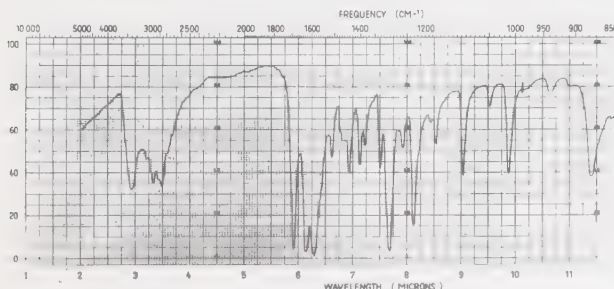
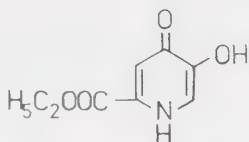


Abb. 23 IR-Spektrum des Reaktionsprodukts von LVII und o-Phenylendiamin (in KBr)

Das alles spricht für eine Formulierung nach LIX und gegen eine einfache Amidbildung (LVIII).

Diese Ringaufspaltung ist zugleich eine Stütze für meine Vorstellung von der Struktur des Reaktionsproduktes aus Komensäure und o-Phenylendiamin nach LI.

- 6.5 Komenaminsäureäthylester (LX) bzw. Phenylkomenaminsäure (VII) gaben weder in siedendem Eisessig noch in Wasser oder Xylol in der Siedehitze mit und ohne katalytische Mengen Säure eine Umsetzung mit o-Phenylendiamin. Die Ausgangssubstanzen wurden zurückgewonnen.



LX

Es fand hier also - unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung des Komensäureäthylesters - keine Säureamidbildung statt. Das spricht dafür, daß o-Phenylendiamin sowohl mit Komensäure als auch mit O-Methylkomenensäureäthylester zuerst unter Aufspaltung des Pyronringes und dann unter Säureamidbildung zu LI bzw. LIX reagiert.

7. Umsetzungen von Pyromekonsäure mit o-Phenylendiamin

Da sich die Struktur des Reaktionsproduktes aus Komen-säure (II) und o-Phenylendiamin nicht eindeutig aufklären ließ, setzte ich ihr Decarboxylierungsprodukt, die Pyromekonsäure (III), mit o-Phenylendiamin um.

7.1 Eine Reaktion in siedendem Eisessig ergab beim Aufarbeiten der stark gefärbten Reaktionslösung nur verharzte Zersetzungsprodukte. Nach Zusatz von einigen Tropfen konz. Schwefelsäure zu der Eisessiglösung beider Substanzen und Erwärmen auf 70° - 80° entstand beim Verdünnen der Lösung mit Wasser in etwa 32 %-iger Ausbeute ein tongelber Niederschlag, der in verdünnter Salzsäure löslich war und mit Ammoniaklösung wieder ausgefällt werden konnte. Es gelang mir nicht, diese Substanz durch Umkristallisieren zu reinigen.

7.1.1 Eine Reinigung erreichte ich aber auf chromatographischem Wege mit Hilfe einer Aluminiumoxid-Säule (Aluminiumoxid Merck "neutral") und Methylenchlorid als Fließmittel. Aus dem Eluat erhielt ich eine fast farblose Substanz, die sich aus Acetonitril umkristallisieren ließ und scharf bei 188° C schmolz. Nach diesem Verfahren erhielt ich aus 1,12 g Pyromekonsäure und 1,08 g o-Phenylendiamin 27 mg des analysenreinen Reaktionsproduktes, das sind etwa 2 % der berechneten Menge.

7.1.2 Um die Ausbeute zu verbessern, untersuchte ich den Ein-

fluß verschiedener Katalysatoren auf den Reaktionsverlauf, und zwar wurden Pyromekonsäure (III) und o-Phenylendiamin im molaren Verhältnis 1 : 1 bzw. 1 : 2 acht Stunden bei 70° in Eisessig jeweils mit katalytischen Mengen von Schwefelsäure, wasserfreiem Zinkchlorid und saurem Ionenaustauscher (Merck) versetzt. Durch Zusatz von Wasser zu den Reaktionslösungen wurden die Reaktionsprodukte ausgefällt und dünnschichtchromatographisch auf ihre Zusammensetzung geprüft.

Unabhängig von der Art des Katalysators und dem molaren Verhältnis der Komponenten lieferten die Chromatogramme zwei Flecke. Der eine Fleck (A) mit dem Rf-Wert von 0,72 war bei Tageslicht farblos und im UV-Licht blau fluoreszierend. Der zweite Fleck (B) mit dem Rf-Wert 0,40 zeigte bei Tageslicht und UV-Bestrahlung eine gelbe Färbung.

Bei Verwendung von Zinkchlorid bzw. saurem Ionenaustauscher als Katalysatoren ließ sich außerdem ein drittes Reaktionsprodukt nachweisen, das auf dem Chromatogramm als orangefarbener Fleck mit einem Rf-Wert von 0,62 erschien.

Die Dünnschichtchromatogramme zeigten schließlich, daß auch Ausgangssubstanzen und Verunreinigungen noch in geringer Konzentration im Reaktionsgemisch vorhanden waren.

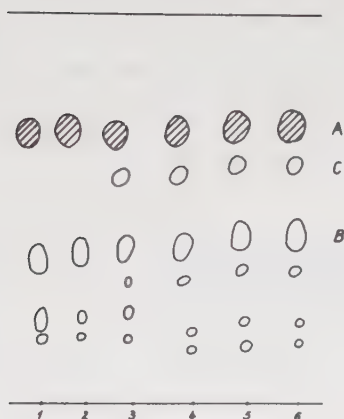


Abb. 24 Dünnschichtchromatogramm (unter dem UV-Licht betrachtet) der Reaktionsprodukte von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin in Eisessig mit verschiedenen Katalysatoren. Absorbens: Kieselgel G (Merck); Fließmittel: Benzol/Aceton = 8/2

	1	2	3	4	5	6
mol. Verhältniss	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
Katalysator	H_2SO_4		$ZnCl_2$		saurer Ionenaust.	

Tabelle 2

Ausbeuten der Gesamtreaktionsprodukte bei der Umsetzung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin mit verschiedenen Katalysatoren:

	mol. Verhältnis Pyromekonsäure/ o-Phenylendiamin	Katalysator	Rohausbeuten in %
1	1 : 1	H_2SO_4	32,0
2	1 : 2		33,0
3	1 : 1	$ZnCl_2$	36,8
4	1 : 2		37,2
5	1 : 1	saurer Ionenaust.	38,0
6	1 : 2		38,6

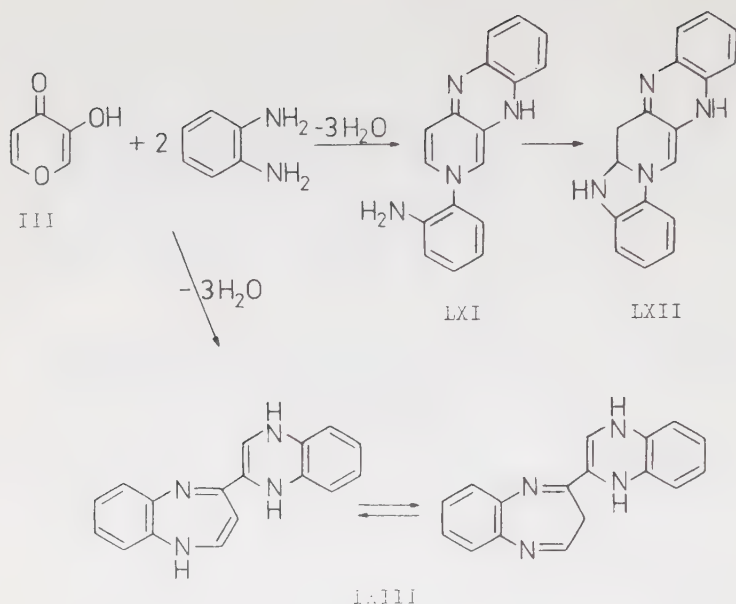
7.1.3 Zum Reinigen wurden die durch Ausfällen mit Wasser gewonnenen Rohprodukte nach dem Trocknen in Methylenchlorid gelöst und mit Hilfe von Aluminiumoxid-Säulen getrennt. Die verschiedenen so gewonnenen Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf ihre Reinheit geprüft. Dabei fand ich, daß sich die Substanzen A und B am besten auf einer Säule mit basischem Aluminiumoxid und Methylenchlorid/Benzol (1/9) als Fließmittel trennen ließen. Die Substanz C konnte auf diesem Wege nicht rein gewonnen werden, sie blieb mit Substanz A verunreinigt. Ich erhielt sie aber auf folgen-

dem Wege: Das Reaktionsprodukt wurde in Methylenchlorid gelöst und die Lösung über eine Säule mit neutralem Aluminiumoxid gegeben. Beim Abdunsten des Eluats in einer offenen Porzellanschale schied sich Substanz C am Rande zuerst aus und ließ sich dann gut aus Isopropanol umkristallisieren. Die so erhaltenen orangefarbenen Kristalle zeigten einen Schmelzpunkt von $203 - 205^{\circ}$.

Eine konzentrierte Reaktionsmischung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin in Eisessig mit viel saurem Kationenaustauscher als Katalysator acht Stunden lang auf 70° erhitzt, ergab nach dem Füllen mit Wasser einen Niederschlag, aus dem ich mit heißem Aceton die Substanz C als Hauptprodukt gewinnen konnte.

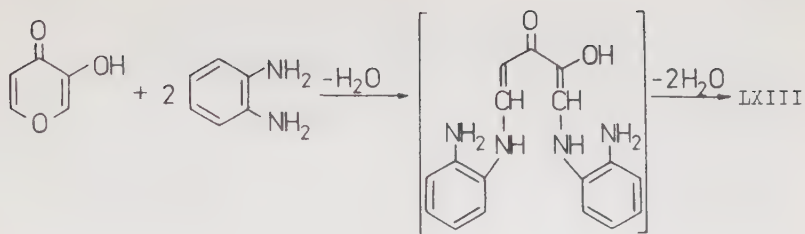
- 7.2 Substanz A ist identisch mit der anfangs isolierten Substanz vom Schmelzpunkt 188° (s.7.1.1) und enthält nach den Elementaranalysen nur die Elemente C, H und N. Molekulargewichtsbestimmungen ergaben einen Durchschnittswert von 260. Nimmt man an, daß ein Äquivalent Pyromekonsäure mit zwei Äquivalenten o-Phenylendiamin unter Abspaltung von drei Äquivalenten Wasser reagiert hat, so ergibt sich ein Molekulargewicht von 274 und damit die Summenformel $C_{17}H_{14}N_4$.

- 7.2.1 Es ist denkbar, daß die Reaktion in folgender Weise verlaufen ist:



Bei der Bildung von LXI bzw. LXII könnte also sowohl eine Pyridonbildung (nach 1.2) als auch eine Kondensation zum Dihydrochinoxalin (nach 6.2) stattgefunden haben, evtl. mit anschließender Aminaddition zu LXII. Die Formulierung LXIII ist denkbar über eine Aufspaltung des Pyronringes und einer Kondensation unter Sechs- und Siebenringbildung, wie sie z. B. RIED³⁸⁾ an Umsetzungen von β -Dicarbonylverbindungen beschreibt.

38) W. Ried, Chem. Ber. 87, 1801 (1954)



7.2.2 Das IR-Spektrum einer nach LXI formulierten Verbindung sollte bei etwa 3400 cm^{-1} eine doppelte NH-Bande aufweisen. Das gemessene Spektrum (Abb. 25) des Reaktionsproduktes A zeigt eine scharfe NH-Bande bei 3370 cm^{-1} , eine Carbonylbande fehlt.

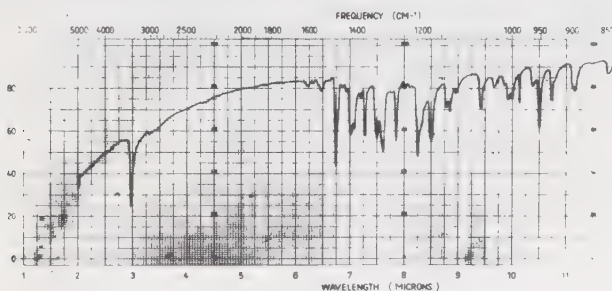


Abb. 25 IR-Spektrum der Substanz A (in KBr)

Außerdem sollte nach Formulierung LXI eine Acetylierung der primären Aminogruppe möglich sein. Es wurde jedoch nach längerem Erhitzen von Substanz A in Acetanhydrid (mit und ohne Katalysator) das Ausgangsprodukt zurückgewonnen.

Die Formulierungen LXII und LXIII mit jeweils einer NH-Gruppe passen auf die im Spektrum gefundene Absorption. Das Fehlen von Azomethinbanden in diesem IR-Spektrum bei $1610 - 1640 \text{ cm}^{-1}$ steht in Übereinstimmung mit dem Spektrum von Diphenylchinoxalin, das zwischen 1600 und 1700 cm^{-1} ebenfalls keine Absorption zeigt (Abb. 26).

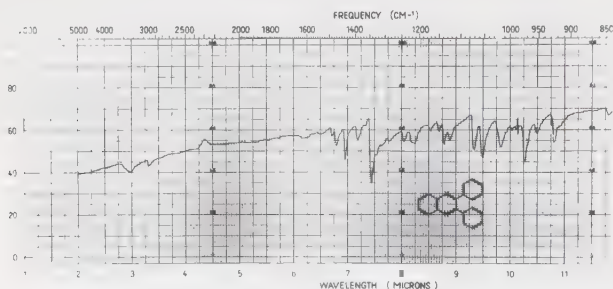


Abb. 26 IR-Spektrum von Diphenylchinoxalin (in KBr)

Das UV-Absorptionsspektrum von Substanz A (Abb. 27) zeigt ein Hauptmaximum in Methanol bei 320 nm und in konz. Schwefelsäure bei 380 nm . Diese bathochrome Verschiebung stimmt nicht mit Beobachtungen von Eiden³⁹⁾ überein, der bei Pyridinylidenderivaten C=C1C=CC(=C1)N- in Schwefelsäure eine Verschiebung zum Kürzerwelligen festgestellt hatte. Die von mir gemessene Verschiebung zum Langwelligen spricht also gegen eine Formulierung nach LXI.

39) F. Eiden, Arch. Pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 295, 607 (1962)

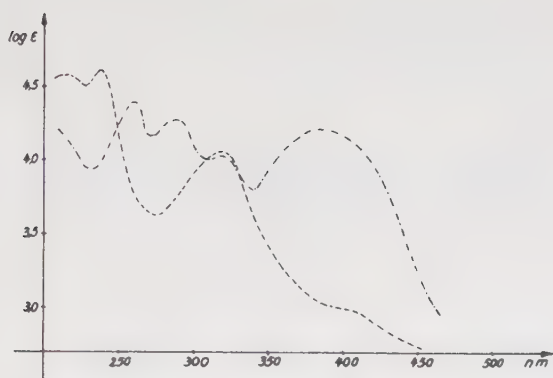
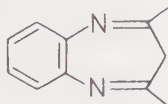


Abb. 27 UV-Spektrum von Substanz A

----- in Methanol

-.-.-.-.- in Schwefelsäure

VAISMANN⁴⁰⁾ beschreibt substituierte 1,5-Benzodiazepine



als farblose Substanzen, die mit verdünnten Säuren tief violette oder purpur gefärbte Lösungen ergeben; mit konz. Säuren sollen diese Substanzen jedoch farblose Lösungen liefern. Vielleicht spricht die bei Substanz A beobachtete Farbvertiefung in saurer Lösung ebenfalls für eine

40) S.B.VAISMANN, Trans.Inst.chem.Kharkov Univ. 4, (1938), ref.Chem.Abstr.34, 5847 (1940); Trans.Inst.chem.Kharkov Univ. 5, 57 (1940), ref.Chem.Abstr. 38, 750 (1944)

Formulierung als 1,5-Benzo-diazepin nach LXIII.

IR- und UV-Spektren sprechen somit gegen eine Formulierung der Substanz A nach LXI. Eine Entscheidung für Formel LXII oder LXIII soll durch weitere Untersuchungen gefunden werden.

- 7.3 Substanz B konnte ich nicht kristallin erhalten. Möglicherweise ist sie eine Vorstufe zu A, denn sie ist auch in größeren Mengen im Niederschlag einer Umsetzung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin in Wasser bei Zimmertemperatur enthalten. A entsteht daraus in Eisessig mit einem sauren Katalysator beim Erhitzen, wie ich im Dünnschichtchromatogramm nachweisen konnte.

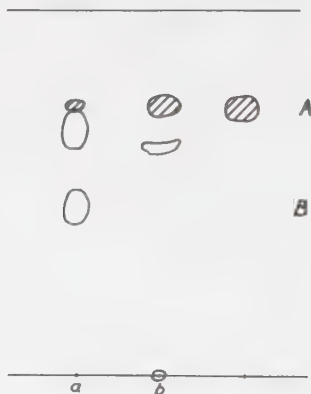
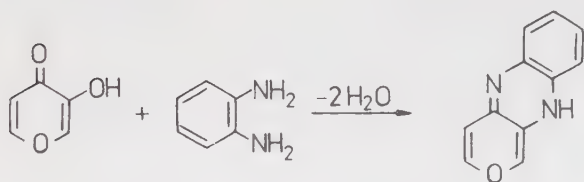
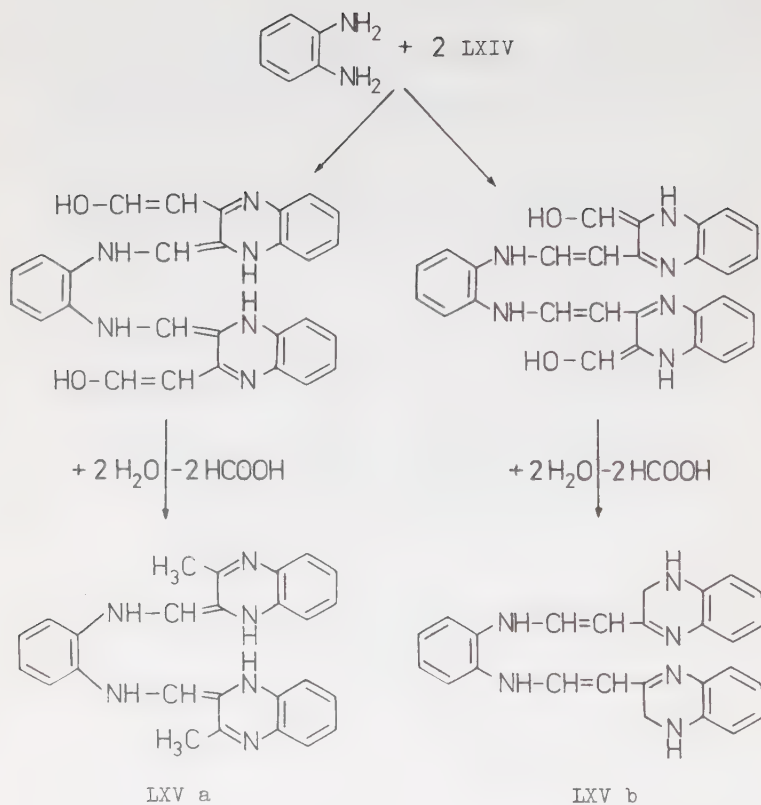


Abb. 28 Dünnschichtchromatogramm der Umsetzungsprodukte von III und o-Phenylendiamin in Wasser (a) und nach dem Erhitzen in Eisessig (b). Absorbens: Kieselgel G (Merck); Fließmittel: Benzol/Aceton=8/2

7.4 Die Elementaranalysen der Substanz C haben Ähnlichkeit mit denen von A. Molekulargewichtsbestimmungen mit Hilfe eines Osmometers ergaben Werte von 406 und 410. Daraus errechnet sich eine Summenformel von $C_{26}H_{24}N_6$, d. h. drei Moleküle o-Phenylendiamin haben mit zwei Molekülen Pyromekonsäure unter Austritt von zwei H_2O und gleichzeitigem Abspalten von zwei Molekülen Ameisensäure reagiert. Danach ist die Umsetzung folgendermaßen denkbar:



LXIV



Bei der Bildung der Substanz A spaltet wahrscheinlich zuerst der Pyronring auf (s. 7.2.1). Anschließend tritt unter Wasserabspaltung Cyclisierung zur Verbindung LXIII ein. Umgekehrt bildet sich die Substanz C. Zunächst entsteht aus Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin das Dihydro-

chinoxalin LXIV. Je zwei Chinoxalinmoleküle von LXIV werden von einem Molekül o-Phenylendiamin zu Azomethinen aufgespalten, die sich unter Abspaltung von Ameisensäure zu den Verbindungen LXV a bzw. LXV b stabilisieren.

Die Verschiedenheit der Substanzen A und C kommt auch deutlich in den IR- und UV-Spektren beider Substanzen zum Ausdruck. Die Strukturaufklärung von C soll später versucht werden.

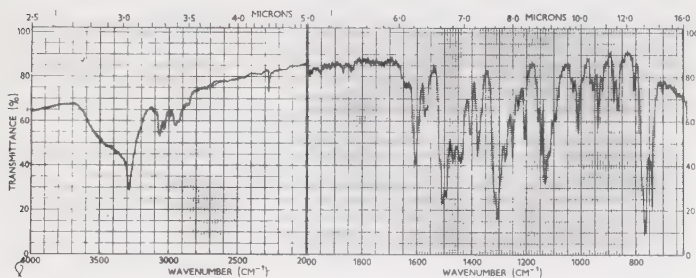


Abb. 29 IR-Spektrum von Substanz C (in KBr)

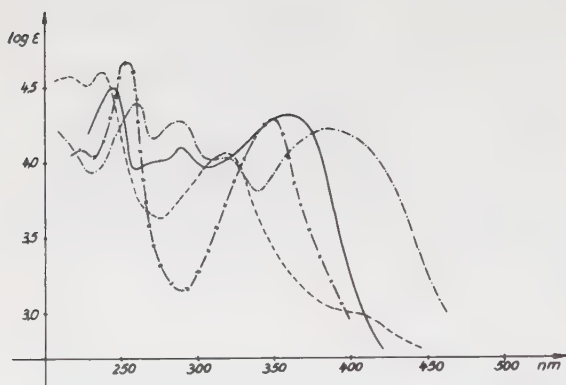


Abb. 30 UV-Spektren von A und C

----- Subst. A in Methanol
-.-.-.-.- Subst. A in Schwefelsäure
————— Subst. C in Methanol
-x-x-x-x- Subst. C in Schwefelsäure

7.5 Da die Reaktion von Pyromekonsäure mit 1,2-Diaminen offenbar ph-abhängig ist, untersuchte ich Umsetzungen der Reaktionspartner auch in anderen Medien:

7.6 Ohne Erfolg blieb eine Umsetzung äquimolarer Mengen III und o-Phenylendiamin in 2n-Salzsäurelösung in der Siedehitze: Die Ausgangssubstanzen wurden zurückgewonnen. Die Reaktion von III und o-Phenylendiamin im Verhältnis 1:1 in Xylol als Lösungsmittel mit einem 10 %-igen Pyridinzusatz bei 3 - 4-stündigem Erhitzen am Wasserabscheider ergab, daß sich Substanz A gebildet hatte, wie das Dünnschichtchromatogramm zeigte.

7.7 Eine Umsetzung von Pyromekonsäure mit o-Phenylendiamin

in siedendem Wasser ergab braune Schmierer als Reaktionsprodukt. Aus der klaren Lösung von 2,24 g von III und 4,32 g o-Phenylendiamin in Wasser fiel nach achttägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur ein orangefarbener Niederschlag von 2,5 g aus. Bei dieser Umsetzung ist, dem Vergleichschromatogramm nach, Substanz A nur in geringen Mengen gebildet worden. Der Niederschlag ließ sich durch Umkristallisieren aus Isopropanol nicht genügend reinigen, wie ein Dünnschichtchromatogramm zeigte. Eine Reinigung über eine Säule mit Aluminiumoxid und die Isolierung einer Reinsubstanz gelang ebenfalls nicht. Vermutlich ist hier der Pyronring zu verschiedenen Folgeprodukten aufgespalten worden. Die Elementaranalysen der aus Isopropanol umkristallisierten Substanz lassen auf eine Reaktion eines Äquivalentes Pyromekonsäure mit zwei Äquivalenten o-Phenylendiamin schließen.

7.8 Zusammengefaßt ist das Ergebnis der Untersuchungen an Pyromekonsäure folgendes: Durch Umsetzung mit o-Phenylendiamin entsteht aus Pyromekonsäure ein Gemisch von Reaktionsprodukten, aus dem sich bisher drei Substanzen isolieren ließen. Es ist versucht worden, Vorstellungen sowie Reaktionsverlauf der Umsetzungen mit Analysen und optischen Eigenschaften der Verbindungen in Einklang zu bringen.

8. Umsetzungen von Mekonsäurediäthylester mit o-Phenylendiamin

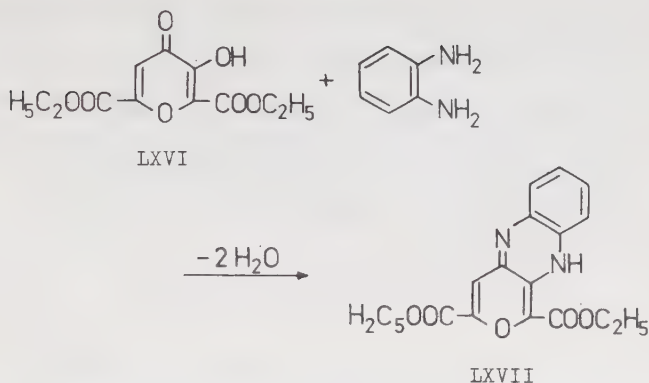
Nach den Erfahrungen, die ich bei den Umsetzungen von Pyromekonsäure (III) und Komensäure (II) mit o-Phenylendiamin gemacht hatte, interessierte es mich, wie Mekonsäure (I) mit 1,2-Diaminen reagieren würde.

Bei der Behandlung der Mekonsäure mit primären Aminen entstehen unter Decarboxylierung die gleichen Pyridone wie aus Komensäure und primären Aminen¹⁹⁾.

Es gelang mir nicht, o-Phenylendiamin mit Mekonsäure - in Analogie zur Komensäure - zu kondensieren. Auch der Mekonsäuremonoäthylester (XIII) reagierte nicht.

- 8.1 Beim Erhitzen äquimolarer Mengen Mekonsäurediäthylester (LXVI) und o-Phenylendiamin in Eisessig oder in Dioxan-Eisessig-Gemischen entstand jedoch eine stark rot gefärbte Lösung, aus der beim Versetzen mit Wasser ein roter Niederschlag ausfiel. Durch Extrahieren mit heißem Äthanol konnten daraus drei Substanzen isoliert werden: Im Äthanolextrakt befanden sich die Substanzen D und E, im Rückstand der Extraktion Substanz F.
- 8.2 Die im Äthanolextrakt enthaltenen zwei Substanzen (D und E) konnten durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden. Eine in Alkohol schwerer lösliche Substanz (D) ergab Elementaranalysen, die gut auf eine Formulierung als

Dihydrochinoxalinderivat des Mekonsäurediäthylesters
(LXVII) passen:



Das UV-Spektrum der rotviolettten kristallinen Substanz D (Abb. 31), die bei 141 - 143° unter Zersetzung schmilzt, zeigt ein Hauptmaximum bei 415 nm. Im IR-Spektrum (Abb. 32) lassen sich zwei starke Carbonylbanden beobachten, die den beiden Estergruppen des Moleküls zuzuordnen sind. Eine der Banden liegt verhältnismäßig weit im langwelligen Bereich, möglicherweise deshalb, weil sich hier eine Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet hat. Substanz D ist lichtempfindlich. Ein im Dunkeln entwickeltes Dünnschichtchromatogramm beweist die Einheitlichkeit von D.

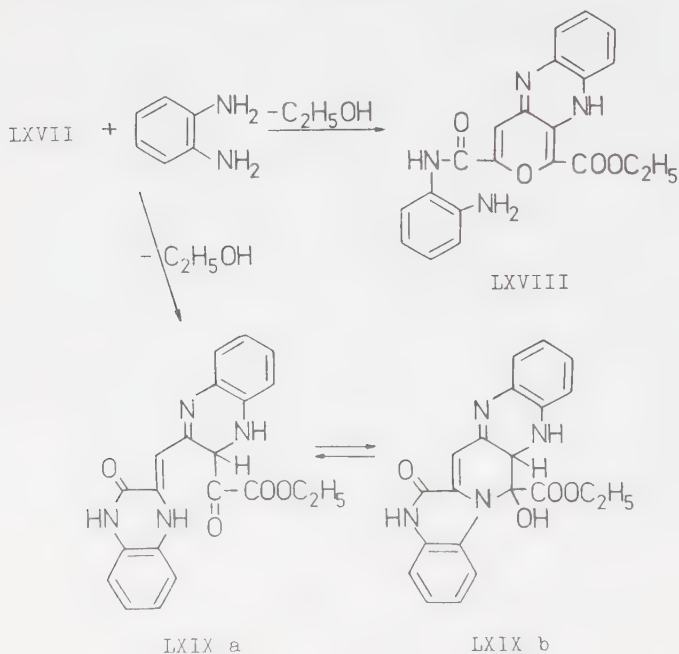
Der Versuch, das Chinoxalin LXVII mit primären oder sekundären Aminen zu entsprechenden Säureamiden umzusetzen, gelang mir nicht. Nach dem Erhitzen von LXVII

mit Anilin bzw. Piperidin in Äthanol konnten einheitliche Reaktionsprodukte nicht isoliert werden.

Mit o-Phenylendiamin jedoch entstand aus LXVII ein schwerlösliches rotes Reaktionsprodukt, das mit dem äthanolunlöslichen Rückstand (Substanz F nach 8.1) identisch war.

8.3 Die bei der fraktionierten Kristallisation des Äthanol-extraktes (8.1) erhaltene zweite Substanz (E), die in Äthanol leichter löslich ist als D, ist von orangenroter Farbe und schmilzt bei 209° unter Zersetzung.

Den Elementaranalysen nach hat hier Mekonsäurediäthylester (LXVI) im molaren Verhältnis 1 : 2 mit o-Phenylendiamin unter Austritt von zwei Äquivalenten Wasser und einem Äquivalent Alkohol reagiert:



Danach könnte Substanz E durch Reaktion mit o-Phenylen-diamin aus D entstanden sein.

Die UV-Spektren der Substanzen D und E (Abb. 31) unterscheiden sich durch die Lage der Hauptmaxima und durch den Kurvenverlauf erheblich voneinander. Das spricht gegen eine einfache Säureamidbildung nach LXVIII.

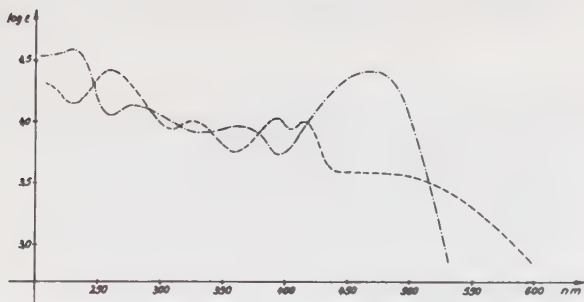


Abb. 31 UV-Spektren der Substanzen D und E (in Methanol)

Das IR-Spektrum von E (Abb. 33) hat nur noch eine Carbonylbande bei 1655 cm^{-1} ; die bei Substanz D beobachtete zweite Bande bei 1730 cm^{-1} (Abb. 32) ist hier verschwunden. Diese Befunde stimmen am besten mit Formel LXIX überein.

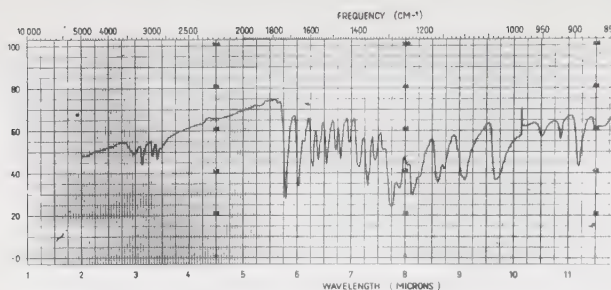


Abb. 32 IR-Spektrum von Substanz D (in KBr)

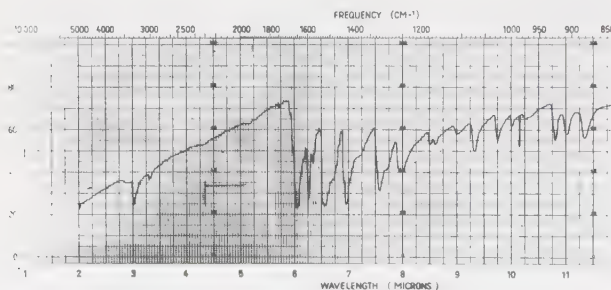


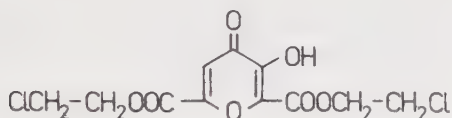
Abb. 33 IR-Spektrum von Substanz E (in KBr)

- 8.4 Der in Äthanol unlösliche Teil des Niederschlages (= F, 8.1) ließ sich aus Dimethylformamid umkristallisieren (= G).

Allerdings gelang es nicht, auf diese Weise eine einheitliche Substanz zu erhalten. Dem Dünnschichtchromatogramm nach enthält die oberhalb 340° schmelzende rote Substanz noch geringe Verunreinigungen.

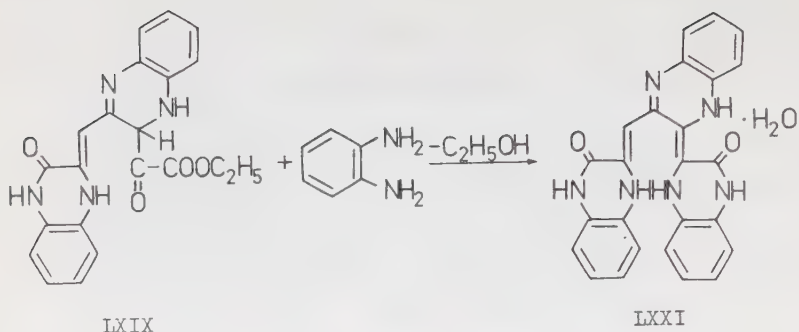
Die Elementaranalysen passen am besten auf eine Umsetzung von einem Äquivalent Mekonsäurediäthylester mit drei Äquivalenten o-Phenylendiamin.

Der Beweis dafür, daß sich beide Estergruppen des Mekonsäurediäthylesters umgesetzt haben, ließ sich durch Reaktion des Mekonsäure-di- β -chloräthylesters (LXX) mit o-Phenylendiamin führen. Es entstand so eine chlorfreie Verbindung, die - wie das IR-Spektrum zeigt - mit Substanz G identisch ist.



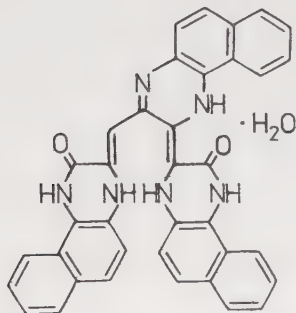
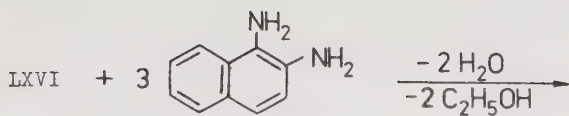
LXX

Auch die Dünnschichtchromatogramme dieser Reaktionsprodukte zeigten Flecke gleicher Farbe und mit gleichen R_f-Werten, wie sie bei der Umsetzung von Mekonsäurediäthylester mit o-Phenylendiamin zu beobachten waren. LXIX kann sich mit einem weiteren Molekül o-Phenylendiamin zu LXXI kondensiert haben:



Bei der Reaktion eines Überschusses von o-Phenylendiamin mit Mekonsäurediäthylester (LXVI) entstand beim Erhitzen in Eisessig nach einiger Zeit ein Niederschlag. Dieser hatte die gleiche Zusammensetzung wie Substanz F (s. 8.1) und dürfte im wesentlichen die Substanz LXXI enthalten.

- 8.5 Eine Reaktion von Mekonsäurediäthylester (LXVI) mit 1,2-Diaminonaphthalin in Eisessig ergab einen Niederschlag, der außerordentlich schwer löslich war. Die mit heißem Dimethylformamid zur Entfernung der Verunreinigungen behandelte Substanz stimmt in den Elementaranalysen gut überein mit einer Umsetzung von LXVI und drei Äquivalenten 1,2-Diaminonaphthalin unter Austritt von je zwei Äquivalenten Wasser und Äthanol.



LXXII

In Analogie zu Umsetzungen mit o-Phenylendiamin kann somit das Reaktionsprodukt nach LXXII formuliert werden. Das IR-Spektrum der Substanz zeigt eine starke Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} , die einer Amid-Carbonylschwingung zugeordnet werden kann.

9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Reaktionen von 3-Hydroxy-4-pyronderivaten mit o-Phenylendiamin berichtet.

Angeregt durch eine Arbeit von A. PERATONER (1911), wurde Dibromkomensäure mit o-Phenylendiamin umgesetzt. Analysen und Spektren machen das Vorliegen eines Chinoxalinderivates wahrscheinlich, ebenso die Umsetzung mit Alkoholen. Diese führte zu vinylogenen Chinoxalin-carbonsäurederivaten, die mit sekundären Aminen zu Enaminen, mit primären Aminen unter Ringschluß zu Pyridon-chinoxalinen reagierten.

Aus Komensäure und o-Phenylendiamin wurde ein Reaktionsprodukt erhalten, das offensichtlich durch eine Umsetzung des Hydroxypyronderivates mit zwei Äquivalenten o-Phenylendiamin entstanden war und für das eine Chinoxalin-Chinoxalon-Formulierung diskutiert wird.

Aus Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin entsteht ein Gemisch von Reaktionsprodukten, aus dem sich mit Hilfe chromatographischer Methoden drei Substanzen isolieren ließen, wovon zwei eingehender untersucht wurden. Für eine der Substanzen wird eine 1,5-Benzodiazepinstruktur vorgeschlagen, für die andere eine Formulierung, bei der an einem o-Phenylendiaminmolekül zwei Chinoxalinmethylenreste sitzen.

Auch bei der Umsetzung von Mekonsäureestern mit o-Phenylendiamin wurden drei Reaktionsprodukte isoliert. Nach den Analysen und den optischen Daten hat sich hier das 3-Hydroxy-4-pyronderivat mit o-Phenylendiamin jeweils im Verhältnis 1 : 1, 1 : 2 und 1 : 3 zu Chinoxalinderivaten umgesetzt.

P r a k t i s c h e r T e i l

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils

	Seite
Mekonsäure	78
Dibromkomensäure (XVII)	79
Dibromkomensäureäthylester (XX)	80
2,3-Dihydro-6-carboxy-4-pyrono-(2,3-b)-chin-oxalin (XIX)	81
2,3-Dihydro-6-carbomethoxy-4-pyrono-(2,3-b)-chinoxalin (XXXVIII)	82
2,3-Dihydro-6-carbäthoxy-4-pyrono-(2,3-b)-chinoxalin (XXI)	83
p-Bromphenacylester von XIX	84
Bis-2-(4-thiokomensäureäthylester)-sulfid (XXIX)	85
3-Carboxy-chinoxalon-(2) (XXXIII)	86
2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäurechlorid (XXXIV)	87
2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-N-methyl-anilid (XXXV)	88
2-Hydroxy-3(3'-carbomethoxy-3'-methoxy-propen-1'-on)-chinoxalin (XXXIX a)	89
2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-äthoxy-propen-1'-on)-chinoxalin (XXXIX b)	90
2-Hydroxy-3(3'-carbonsäure-isopropylester-3'-isopropyloxy-propen-1'-on)-chinoxalin (XXXIX c)	92
2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-N-piperidino-propen-1'-on)-chinoxalin (XLI)	93

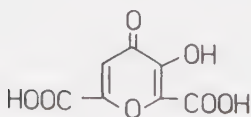
	Seite
2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-N-morpholino- propen-1'-on)-chinoxalin (XLII)	94
1-Alkyl-2,3-dihydro-6-carbäthoxy-4-pyridono- (2,3-b)-chinoxalin (XLIII)	94
Umsetzung von 2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-äthoxy- propen-1'-on)-chinoxalin mit Äthylendiamin zum Säureamid (XLIV)	96
1-o-Aminophenyl-2,3-dihydro-6-carbäthoxy- 4-pyridono-(2,3-b)-chinoxalin (XLV)	97
Cyclisches Säureamid von XLV (XLVI)	98
Komensäure-β-chloräthylester (LVI)	99
Mekonsäure-di-(β-chloräthyl)-ester (LXX)	100
Komenaminsäureäthylester (LX)	101
Umsetzung von Komensäure und o-Phenylendiamin	102
Umsetzung von Komensäure-β-chloräthylester und o-Phenylendiamin	102
Umsetzung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin	103
Umsetzung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin mit verschiedenen Katalysatoren	106
Umsetzung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin in Wasser	107
Umsetzung von Mekonsäurediäthylester und o-Phenylendiamin	107

	Seite
Umsetzung von Substanz D (LXVII) und o-Phenylendiamin	109
Umsetzung von Mekonsäure-di-(β -chloräthyl)-ester und o-Phenylendiamin	110
Umsetzung von Mekonsäurediäthylester und 1,2-Diaminonaphthalin	111

Allgemeine Angaben

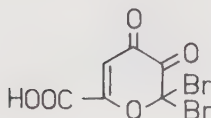
UV-Spektren wurden mit einem Zeiss-Photometer M 4 Q II in den angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen, IR-Spektren mit den Perkin-Elmer-Spektralphotometern 221 und 237. Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301 A, Schmelzpunkte mit Opfer-Schaum- und Linströmgeräten bestimmt. Dünnschichtchromatogramme wurden auf Glasplatten 20 x 20 cm mit Kieselgel G als Absorbens angefertigt. Die Platten wurden mit Hilfe des Streichgerätes der Firma Desaga Heidelberg bestrichen und an der Luft bei Raumtemperatur getrocknet. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte mit den jeweils angegebenen Fließmitteln.

Mekonsäure



Die aus Opiumrückständen gewonnene rohe Mekonsäure der Firma Merck wurde einmal aus heißem Dioxan umkristallisiert. Die schwach braun gefärbte Substanz wurde für die Veresterungen und Decarboxylierungen direkt weiter verarbeitet, für die Darstellung der Dibromkomensäure wurde sie mehrmals aus heißem Wasser mit einem Zusatz von eisenfreier Aktivkohle umkristallisiert.

Dibromkomensäure (XVII)



Da die Dibromkomensäure nicht aus der Lösung auskristallisierte, wurde nur die Hälfte des von MENNEL angegebenen Wassers benutzt: In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 10 g wasserfreie Mekonsäure (I) in 40 ml Wasser suspendiert. Zu dieser Mischung wurde unter Rühren langsam so viel Brom (ca. 16 g) zugegeben, bis die Mekonsäure unter CO_2 -Abspaltung vollständig gelöst war und eine sehr leichte Gelbfärbung bestehen blieb. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung am Vakuum-Rundlaufverdampfer bei Raumtemperatur eingeeengt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der in wäßriger Lösung aus Kaliumjodid Jod in Freiheit setzte.

5,181 mg Subst. 4,774 mg CO_2 1,083 mg H_2O

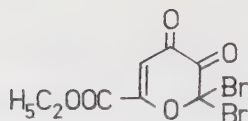
9,57 mg Subst. 8,37 mg AgBr

$\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{O}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (367,96)

Ber.: C 19,59 H 2,19 Br 43,44

Gef.: C 25,14 H 2,34 Br 37,2

Dibromkomensäureäthylester (XX)



Mekonsäuremonoäthylester (XIII) wurde in der gleichen Weise wie die Mekonsäure mit Brom behandelt. Die wäßrige Lösung wurde dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther bei Raumtemperatur am Vakuum-Rundlaufverdampfer abgedunstet. Es blieb ein hellgelbes, klares Öl zurück, das in wäßriger Lösung aus Kaliumjodid Jod in Freiheit setzte.

233,0 mg Subst. verbrauchten 10,50 ml 0,1 n- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung
77,0 % d.Th.

150,4 mg Subst. verbrauchten 6,65 ml 0,1 n- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung
75,5 % d.Th.

1 ml 0,1 n- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung entspricht 17,10 mg Dibromkomensäureäthylester

4,566 mg Subst. 4,700 mg CO_2 1,240 mg H_2O

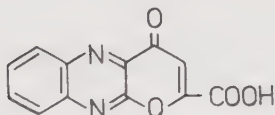
8,518 mg Subst. 8,140 mg AgBr

$\text{C}_8\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_5$ (341,97)

Ber.: C 28,11 H 1,76 Br 46,75

Gef.: C 28,09 H 3,04 Br 40,48

2,3-Dihydro-6-carboxy-4-pyrone-(2,3-b)-chinoxalin (XIX)



5,0 g Mekonsäure (I) wurden in der oben beschriebenen Weise in 40 ml Wasser mit Brom in die Dibromkomensäure überführt. Zum Filtrat wurde eine Lösung von 4,5 g o-Phenylendiamin-dihydrochlorid in 40 ml Wasser gegeben. Die Mischung färbte sich rasch rot, und nach kurzer Zeit entstand ein orangefarbener Niederschlag, der allmählich etwas dunkler wurde. Sie wurde über Nacht stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und zweimal aus 20 %-iger Sodalösung mit verdünnter Salzsäure umgefällt, abgesaugt und getrocknet. Amorphe, gelb bis braune Substanz, die sich bei 224 - 27° zersetzte. Ausbeute 4,3 g (71 % d.Th., berechnet auf Mekonsäure als Ausgangssubstanz).

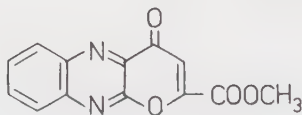
3,248 mg Subst.	6,742 mg CO ₂	1,012 mg H ₂ O	°
3,914 mg Subst.	0,416 ml N ₂	733,5 Torr	29,9°
4,301 mg Subst.	8,600 mg CO ₂	1,220 mg H ₂ O	
1,950 mg Subst.	0,191 ml N ₂	724 Torr	27°
2,643 mg Subst.	2,238 mg J		

C₁₂H₆N₂O₄ (242,19)

Ber.: C 59,51 H 2,50 N 11,57 O 26,42

Gef.: C 56,64 H 3,49 N 11,56
 C 54,57 H 3,17 N 10,62 O 26,70

2,3-Dihydro-6-carbomethoxy-4-pyrone-(2,3-b)-chinoxalin
(XXXVIII)



In der gleichen Weise wie das Äthylderivat (XXXIX b) wurden 300 mg Methylverbindung XXXIX a in Diphenyläther 5 Stunden lang erhitzt. Es entstanden 140 mg Rohprodukt (53 % d.Th.) und 72 mg Reinsubstanz (DMFA) (27 % d.Th.). Die gelben Kristalle schmelzen bei 263 - 66° unter Zersetzung.

3,860 mg Subst. 8,655 mg CO₂ 1,150 mg H₂O

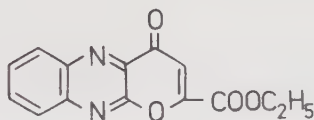
2,838 mg Subst. 0,285 ml N₂ 727 Torr 25°

C₁₃H₈N₂O₄ (256,22)

Ber.: C 60,94 H 3,15 N 10,93

Gef.: C 60,98 H 3,33 N 10,99

2,3-Dihydro-6-carbäthoxy-4-pyrono-(2,3-b)-chinoxalin (XXI)



- a) In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 4,56 g (0,02 Mol) Mekonsäuremonoäthylester (XIII) in 60 ml Wasser suspendiert, und unter Rühren wurden 6,4 g (2,06 ml) Brom zugegeben. Nachdem alles gelöst war, wurde filtriert und die Lösung des Dibromkomensäureesters mit der Lösung von 3,6 g o-Phenylendiamin-dihydrochlorid (0,02 Mol) in 30 ml Wasser dazugegeben. Diese Mischung wurde über Nacht stehen gelassen, der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gründlich gewaschen. Die Rohausbeute an brauner, schmutziger Substanz betrug 4,6 g. Aus Dioxan umkristallisiert, entstand eine amorphe, gelbbraune Substanz. Noch zweimal aus Dimethylformamid umkristallisiert, wurden hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 230 - 31° (Zersetzung) erhalten. Ausbeute ca. 100 mg (1,85 % d.Th.).

3,473 mg Subst.	7,945 mg CO ₂	1,170 mg H ₂ O
2,994 mg Subst.	0,297 ml N ₂	718 Torr 26°

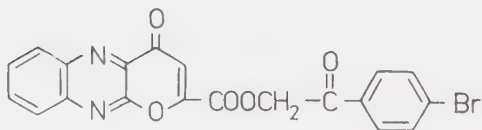
$C_{14}H_{10}N_2O_4$ (270,25)

Ber.: C 62,22 H 3,73 N 10,37

Gef.: C 62,43 H 3,77 N 10,70

- b) In einem 100 ml Rundkolben mit Steigrohr und einhängendem Thermometer wurden 300 mg 2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-äthoxy-propen-1'-on)-chinoxalin (XXXIX b) in 30 ml Diphenyläther 8 Stunden lang auf $210 - 20^{\circ}$ erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit Petroläther ausgefällt, über Nacht stehen gelassen und abgesaugt. Der Niederschlag wurde dann mit Äthanol gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Der Mischschmelzpunkt mit nach a) hergestellter Substanz zeigte keine Depression. Ausbeute der Rohsubstanz 120 mg (47 % d.Th.), Ausbeute der Reinsubstanz 60 mg (24 % d. Th.).

p-Bromphenacyl ester von XIX



1,0 g XIX wurden in verdünnter Natronlauge gelöst. Die Lösung wurde mit Salpetersäure gegen ph-Papier neutralisiert und filtriert. Mit Silbernitratlösung wurde aus

dem Filtrat das Silbersalz der Säure ausgefällt, abgesaugt und gründlich mit Alkohol und Äther gewaschen. Die Substanz wurde anschließend in Dioxan mit 1,0 g p-Bromphenacylbromid 4 Stunden lang rückfließend erhitzt. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Das Reaktionsprodukt ließ sich nicht umkristallisieren. Zur Reinigung wurde es mit Benzol extrahiert. Der im Benzol unlösliche Rückstand war von gelber Farbe und schmolz bis 300° nicht.

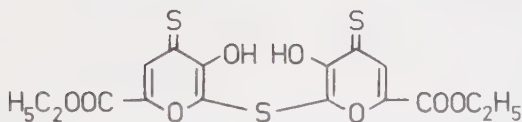
4,632 mg Subst. 9,360 mg CO₂ 1,360 mg H₂O 0,073 mg Rest
 3,247 mg Subst. 0,228 ml N₂ 727 Torr 23° 0,102 mg Rest
 6,727 mg Subst. 2,330 mg AgBr

C₂₀H₁₁BrN₂O₅ (439,24)

Ber.: C 54,69 H 2,52 N 6,38 Br 18,19

Gef.: C 56,04 H 3,34 N 7,99 Br 14,74

Bis-2(4-thiokomensäureäthylester)-sulfid (XXIX)



3,0 g 6-Bromkomensäureäthylester (XVI) wurden mit 6,0 g Phosphorpentasulfid im Mörser gut verrieben und eine Stunde lang in 50 ml trockenem Benzol auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde heiß filtriert und das Lösungs-

mittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde je zweimal aus verdünntem und absolutem Äthanol umkristallisiert.

Die orangefarbenen Kristalle schmelzen bei $160 - 62^{\circ}$.

Ausbeute an Reinsubstanz 0,6 g (25 % d.Th.).

3,559 mg Subst. 5,850 mg CO_2 1,270 mg H_2O

43,40 mg Subst. 72,45 mg BaSO_4

44,95 mg Subst. 75,45 mg BaSO_4

Molekulargewichtsbestimmung (Osmometer): 421,6

422,7

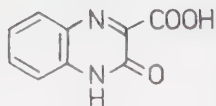
$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{S}_3$ (430,49)

Ber.: C 44,64 H 3,13 S 22,35

Gef.: C 44,85 H 3,99 S 22,92

S 23,06

3-Carboxy-chinoxalon-(2) (XXXIII)³⁰⁾



35 g Dinatrium-mesoxalsäure und 30 g o-Phenylendiamin-dihydrochlorid in je 300 ml Wasser gelöst, wurden zusammengegeben und umgeschüttelt. Nach wenigen Minuten fiel ein gelber Niederschlag aus. Die Mischung wurde über Nacht stehen gelassen und dann abgesaugt. Aus heißem Wasser umkristallisiert, entstanden gelbe Kristalle

vom angegebenen Schmelzpunkt von 265°. Ausbeute 23 g
(73 % d.Th.).

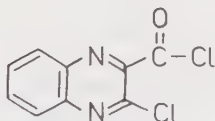
4,234 mg Subst.	8,880 mg CO ₂	1,290 mg H ₂ O	
5,830 mg Subst.	0,797 ml N ₂	749,8 Torr	25,7°
5,830 mg Subst.	0,766 ml N ₂	749,8 Torr	25,4°

C₉H₆N₂O₃ (190,16)

Ber.: C 56,85 H 3,18 N 14,73

Gef.: C 57,24 H 3,41 N 15,06
N 14,80

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäurechlorid (XXXIV)



10 g 3-Carboxy-chinoxalon-(2) (XXXIII) wurden mit 100 ml farblosem Thionylchlorid und drei Tropfen Dimethylformamid 3 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt. Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 127°. Ausbeute 11 g (92 % d.Th.).

4,688 mg Subst.	8,130 mg CO ₂	0,790 mg H ₂ O	
5,550 mg Subst.	0,6062 ml N ₂	749,8 Torr	26°
5,610 mg Subst.	0,6089 ml N ₂	749,8 Torr	26°
312,6 mg/250 ml Lösung,	davon 100 ml: 158,40 mg AgCl		
	157,30 mg AgCl		

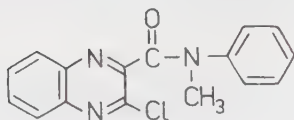
$$\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \quad (227,06)$$

Ber.: C 47,61 H 1,78 N 12,34 Cl 31,23

Gef.: C 47,32 H 1,89 N 12,29 Cl 31,34
 N 12,21 Cl 31,12

N 12,21 C1 31,12

2-Chlor-chinoxalin-3-carbonsäure-N-methylanilid (XXXV)



1 g XXXIV wurde in 10 ml Benzol suspendiert und mit 0,5 g N-Methylanilin versetzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Niederschlag mit 2 n-HCl gewaschen und aus verdünntem Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 160° . Ausbeute 1,05 g (80 % d.Th.).

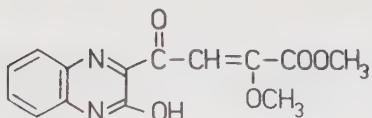
4,809 mg Subst. 11,375 mg CO₂ 1,780 mg H₂O
265,40 mg/250 ml Lösung, davon 100 ml: 54,05 mg AgCl
53,65 mg AgCl

$$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O} \quad (297,76)$$

Ber.: C 64,54 H 4,06 Cl 11,91

Gef.: C 64,56 H 4,15 Cl 12,60
 Cl 12,50

2-Hydroxy-3(3'-carbmethoxy-3'-methoxy-propen-1'-on)-
chinoxalin (XXXIX a)



4,5 g XIX wurden in 50 ml Methanol und 100 ml Tetra-
chlorkohlenstoff mit 1 g p-Toluolsulfonsäure als Kata-
lyзатор 14 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Das Lösungs-
mittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser ge-
waschen und getrocknet. Das Reaktionsprodukt wurde mit
heißem Ligroin und etwas Tierkohle extrahiert. Beim Er-
kalten kristallisierten rote Kristalle aus. Ausbeute
1,72 g (32 % d.Th.). Beim schnellen Umkristallisieren
aus Methanol entstanden kleine rote Kristallnadeln, nach
längerem Erhitzen in Methanol kristallisierten orangen-
farbene Kristallfäden aus. Beide Modifikationen schmelzen
bei 163°. Oberhalb 200° wurde die Substanz wieder fest
und schmolz erneut bei 266° unter Zersetzung.

rote Subst.:	4,704 mg	10,025 mg CO ₂	1,650 mg H ₂ O
	3,043 mg	0,285 ml N ₂	720 Torr 25°

C₁₄H₁₂N₂O₅ (288,26)

Ber.: C 58,34 H 4,20 N 9,72

Gef.: C 58,17 H 3,93 N 10,17

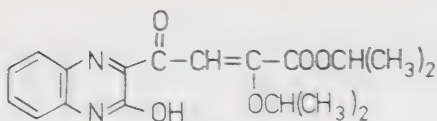
orange Subst.: 4,795 mg 10,270 mg CO₂ 1,810 mg H₂O
 3,252 mg 0,305 ml N₂ 720 Torr 25°

Gef.: C 58,44 H 4,23 N 10,17

2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-äthoxy-propen-1'-on)-
chinoxalin (XXXIX b)

- b) In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter wurden 5 g Mekonsäuremonoäthylester (XIII) in 100 ml 50 %-igem Äthanol suspendiert und langsam unter Rühren 6,9 g (2,2 ml) Brom zugetropft. Dann wurde eine Lösung von 3,9 g o-Phenylendiamin-dihydrochlorid in 30 ml 50 %-igem Äthanol dazugegeben und gerührt. Die Lösung färbte sich rasch rot und nach 2-3 Minuten entstand ein roter Niederschlag. Es wurde noch 15 Minuten weitergerührt. Am nächsten Tag wurde der Niederschlag abgesaugt und in 200 ml Äthanol und mit 1 g p-Toluolsulfonsäure als Katalysator einige Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Aus der heiß filtrierten Lösung schieden sich rote Kristalle aus. Ausbeute 3,33 g (48 % d.Th., berechnet auf Mekonsäuremonoäthylester als Ausgangssubstanz). Der Mischschmelzpunkt mit der nach a) hergestellten Substanz zeigte keine Depression.

2-Hydroxy-3(3'-carbonsäure-isopropylester-3'-isopropoxypropen-1'-on)-chinoxalin (XXXIX c)



2,5 g XIX wurden in 50 ml Chloroform und 50 ml Isopropanol mit 1 g p-Toluolsulfonsäure als Katalysator 12 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde die Lösung filtriert und im Vakuum eingedampft. Die Substanz wurde mit heißem Isopropanol und Kohle behandelt. Aus der filtrierten Lösung schied sich etwas gelbe Substanz ab. Die Lösung wurde wieder eingedampft und der Rückstand mit heißem Benzol extrahiert. Nach Zusatz von Ligroin schied sich ein schmutziger Niederschlag ab. Die Lösung wurde abermals eingedampft und mit wenig Ligroin versetzt. Nach einigen Tagen schied sich eine rote Substanz aus, die bei $107 - 8^{\circ}$ schmilzt. Ausbeute 70 mg (2 % d.Th.).

5,840 mg Subst.	8,800 mg CO_2	2,040 mg H_2O	0,005 mg Rest
4,465 mg Subst.	0,322 ml N_2	745,4 Torr	$24,5^{\circ}$
4,610 mg Subst.	0,3234 ml N_2	745,4 Torr	$24,7^{\circ}$
3,007 mg Subst.	2,056 mg J		

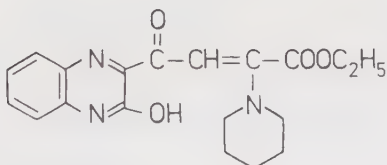
Molekulargewichtsbestimmung (Osmometer): 329,5
337,8

$C_{18}H_{20}N_2O_5$ (344,38)

Ber.: C 62,78 H 5,85 N 8,14 O 23,23

Gef.: C 63,62 H 6,05 N 8,11 O 21,42
N 7,88

2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-N-piperidino-propen-1'-on)-
chinoxalin (XLI)



316 mg XXXIX b (0,001 Mol) und 0,1 ml Piperidin (0,001 Mol) wurden in 30 ml Äthanol 17 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Es blieb ein rotes Öl zurück, das allmählich erstarrte. Zweimal aus Ligroin umkristallisiert, entstanden orangefarbene Kristalle vom Schmelzpunkt $131 - 32^{\circ}$. Ausbeute 100 mg (28 % d.Th.).

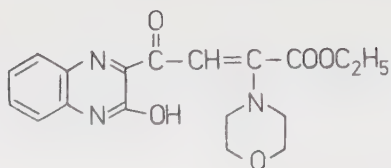
3,069 mg Subst. 7,175 mg CO_2 1,650 mg H_2O
3,199 mg Subst. 0,337 ml N_2 728 Torr 24°

$C_{19}H_{21}N_3O_4$ (355,40)

Ber.: C 64,21 H 5,96 N 11,82

Gef.: C 63,82 H 6,02 N 11,60

2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-N-morpholino-propen-1'-on)-
chinoxalin (XLII)



316 mg XXXIX b (0,001 Mol) und 0,09 ml Morpholin (0,001 Mol) wurden in 30 ml Äthanol 30 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisierten gelbe Kristalle aus, die abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 175°. Ausbeute 218 mg (61 % d.Th.).

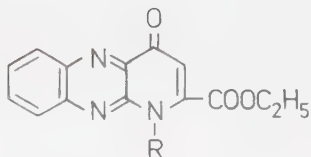
4,010 mg Subst.	8,890 mg CO ₂	1,910 mg H ₂ O
3,222 mg Subst.	0,356 ml N ₂	714 Torr 27°

C₁₈H₁₉N₃O₅ (357,38)

Ber.: C 60,50 H 5,36 N 11,76

Gef.: C 60,50 H 5,33 N 11,82

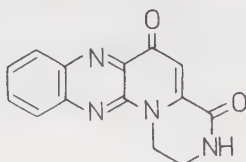
1-Alkyl-2,3-dihydro-6-carbäthoxy-4-pyridono-
(2,3-b)-chinoxalin (XLIII)



0,002 Mol XXXIX b wurden jeweils mit 0,01 Mol Methylamin, Äthylamin und 0,004 Mol p-Toluidin in 20 ml Äthanol 24 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand mit Wasser gewaschen, abgesaugt und getrocknet. Dann wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Substanz Summenformel (Mol.-Gew.)	Eigenschaften Ausbeute	Analysen (%)		
		C	H	N
XLIII a	schwach gelbe	Ber.: 63,59	4,63	14,83
R = CH ₃	Nadeln	Gef.: 63,54	4,58	14,67
C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃	Schmp. 177-8°	Mol.-Gew.-Best.:		
(283,30)	41 % d. Th.	281,7	278,8	283,5
XLIII b	gelbe Nadeln	Ber.: 64,64	5,09	14,13
R = C ₂ H ₅	Schmp. 158°	Gef.: 64,86	4,95	13,96
C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	33 % d. Th.			
(297,32)				
XLIII c	gelbe Nadeln	Ber.: 70,18	4,77	11,69
R = C ₆ H ₅ CH ₃ (p)	Schmp. 207°	Gef.: 69,84	4,75	11,78
C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	21 % d. Th.			
(359,39)				

Umsetzung von 2-Hydroxy-3(3'-carbäthoxy-3'-äthoxy-
propen-1'-on)-chinoxalin mit Äthylendiamin zum
Säureamid (XLIV)



0,64 g XXXIX b (0,002 Mol) und 0,6 g (0,67 ml) Äthylen-
diamin (0,01 Mol) wurden in 50 ml Äthanol rückfließend
erhitzt. Nach 10 Minuten begann das Reaktionsprodukt
auszufallen. Nach 5-stündigem Erhitzen wurde das Lösungs-
mittel abgedampft, der gelbe Rückstand mit Wasser ge-
waschen und aus Dioxan umkristallisiert. Kleine gelbe
Nadeln, die sich zwischen 330 und 360° zersetzen. Aus-
beute 0,44 g (83 % d.Th.).

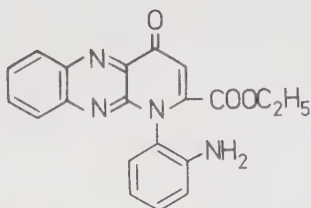
4,234 mg Subst.	9,830 mg CO ₂	1,400 mg H ₂ O
2,740 mg Subst.	0,524 ml N ₂	725 Torr 26°

C₁₄H₁₀N₄O₂ (266,26)

Ber.: C 63,15 H 3,79 N 21,04

Gef.: C 63,37 H 3,70 N 20,83

1-o-Aminophenyl-2,3-dihydro-6-carbäthoxy-4-pyridono-
(2,3-b)-chinoxalin (XLV)



- a) 0,32 g XXXIX b (0,001 Mol) und 0,11 g o-Phenylendiamin (0,001 Mol) wurden in einem Gemisch von 20 ml Äthanol und 10 ml Dioxan 15 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abfiltriert und aus Dioxan umkristallisiert. Die dunkelroten Kristalle schmolzen zwischen 260 und 270°, formten sich zu helleren Kristallen und schmolzen dann bis 350° noch nicht. Ausbeute 0,15 g (42 % d.Th.).

5,121 mg Subst.	12,426 CO ₂	2,120 mg H ₂ O
2,600 mg Subst.	0,362 ml N ₂	731 Torr. 25,9°

C₂₀H₁₆N₄O₃ (360,38)

Ber.: C 66,66 H 4,48 N 15,55

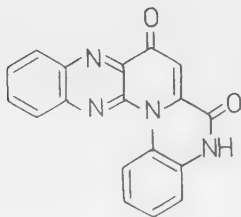
Gef.: C 66,22 H 4,63 N 15,29

- b) 2,3 g (0,01 Mol) Mekonsäuremonoäthylester (XIII) wurden in 80 ml 50 %-igem Äthanol mit 3,2 g (0,02 Mol) Brom behandelt. Die Lösung wurde filtriert und 3,6 g (0,02 Mol)

o-Phenylendiamin-dihydrochlorid zugegeben. Die Lösung färbte sich schnell intensiv rot und nach 1 - 2 Minuten begann sich ein Niederschlag abzusetzen. Nach einigen Stunden wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Substanz wurde zweimal aus Dioxan umkristallisiert. Sie hatte dieselben Eigenschaften wie unter a) beschrieben. Ausbeute 1,1 g (61 % d.Th.).

3,723 mg Subst.	9,042 mg CO ₂	1,474 mg H ₂ O
4,085 mg Subst.	0,574 ml N ₂	734 Torr 27,1°
Gef.: C 66,28 H 4,43 N 15,44		

Cyclisches Säureamid von XLV (XLVI)



0,18 g (0,005 Mol) Substanz XLV wurden in einem Gemisch von je 10 ml Acetanhydrid und Eisessig 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Es fiel ein Niederschlag von orangefarbenen, kleinen Kristallen aus, der abfiltriert und aus Dioxan-Dimethylformamid umkristallisiert wurde. Die Substanz schmolz bei 350° noch nicht. Ausbeute 0,06 g (38 % d.Th.).

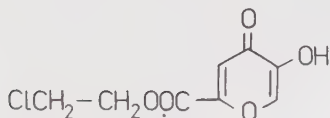
3,258 mg Subst. 8,200 mg CO₂ 0,956 mg H₂O
 3,222 mg Subst. 0,513 ml N₂ 739,5 Torr 25,9°

C₁₈H₁₀N₄O₂ (314,31)

Ber.: C 68,79 H 3,21 N 17,83

Gef.: C 68,69 H 3,28 N 17,69

Komensäure-β-chloräthylester (LVI)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr wurden 25 g Komensäure in 100 ml Äthylenchlorhydrin auf dem Wasserbad gelöst und bei weiterem Erwärmen 3 - 4 Stunden getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Beim Erkalten schieden sich farblose Nadeln aus, die abgesaugt und aus Äthylenchlorhydrin umkristallisiert wurden. Schmp. 174°. Ausbeute 18 g (46 % d.Th.).

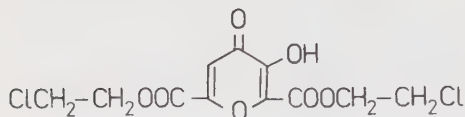
3,375 mg Subst. 5,429 mg CO₂ 0,995 mg H₂O
 14,48 mg Subst. 9,36 mg AgCl

C₈H₇ClO₅ (218,60)

Ber.: C 43,95 H 3,23 Cl 16,22

Gef.: C 43,90 H 3,30 Cl 16,0

Mekonsäure-di-(β -chloräthyl)-ester (LXX)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr wurden 25 g rohe Mekonsäure und 100 ml Äthylenchlorhydrin gegeben. In das Gemisch wurde unter ständigem Rühren bei einer Temperatur von 30 - 40° drei Tage lang getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Danach wurde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, wobei der Diester vollständig in Lösung ging. Nach dem Erkalten wurde in 200 ml Wasser gegossen. Es bildeten sich farblose Kristalle, die abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 125°. Ausbeute 14 g (34 % d.Th.).

3,442 mg Subst. 5,130 mg CO₂ 0,974 mg H₂O

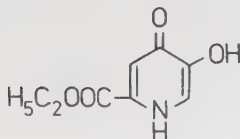
12,34 mg Subst. 10,79 mg AgCl

C₁₁H₁₀Cl₂O₇ (325,11)

Ber.: C 40,64 H 3,10 Cl 21,81

Gef.: C 40,67 H 3,17 Cl 21,6

Komenaminsäureäthylester (LX)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr wurden 10 g rohe Komenaminsäure in 100 ml absolutem Äthanol suspendiert. Es wurde 5 Stunden lang getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt. Die Substanz wurde mit Wasser und Methylenchlorid in einen Scheidetrichter gegeben. Mit Sodalösung wurde schwach alkalisch gemacht und geschüttelt. Der Ester schied sich an der Grenze der beiden Flüssigkeiten ab. Er wurde abgetrennt und aus heißem Wasser umkristallisiert.

Schmelzpunkt 215°

Ausbeute 8 g (77 % d.Th.)

2,595 mg Subst.	4,937 mg CO ₂	1,129 mg H ₂ O
5,246 mg Subst.	0,333 ml N ₂	736 Torr 25,7°
C ₈ H ₉ NO ₄ (183,17)		
Ber.: C 52,46	H 4,95	N 7,65
Gef.: C 51,92	H 4,87	N 7,03

Umsetzung von Komensäure und o-Phenylendiamin

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 7,8 g (0,05 Mol) Komensäure und 13,0 g (0,12 Mol) o-Phenylendiamin in 150 ml Dioxan kurze Zeit am Rückfluß erhitzt. Es bildete sich schnell ein dunkelroter, dicker Niederschlag, der abgesaugt und mit Alkohol gewaschen wurde. Die Rohausbeute betrug 14,5 g. Es wurde zweimal aus Dimethylformamid umkristallisiert. Die so entstandenen orangefarbenen Kristallblättchen werden beim Erhitzen ab 200° tief rot und sublimieren bei 290 - 300°. Schmp. 320 - 25° (Zers.). Ausbeute 5 g (31,1 % d.Th.).

2,743 mg Subst.	6,771 mg CO ₂	1,020 mg H ₂ O
2,118 mg Subst.	0,334 ml N ₂	722 Torr 28,5°
2,758 mg Subst.	6,744 mg CO ₂	1,016 mg H ₂ O
1,215 mg Subst.	0,192 ml N ₂	736,5 Torr 28,4°

C₁₈H₁₄N₄O₂ (318,34)

Ber.: C 67,92 H 4,43 N 17,60

Gef.: C 67,39 H 4,16 N 16,96
 C 66,73 H 4,12 N 17,34

Umsetzung von Komensäure-β-chloräthylester und o-Phenylendiamin

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 2,2 g (0,01 Mol) Komensäure-β-chloräthylester und 2,6 g (0,04 Mol) o-Phenylendiamin in 50 ml Eisessig 10 Minuten

lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbte sich stark rot, und nach 2-3 Minuten entstand ein hellroter Niederschlag, der abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert wurde. Die entstandenen Kristallblättchen waren chlorfrei und mit der aus Komensäure entstandenen Substanz identisch. Ausbeute 1,1 g (29 % d.Th.).

2,155 mg Subst.	5,256 mg CO ₂	0,872 mg H ₂ O
2,494 mg Subst.	0,332 ml N ₂	725 Torr 28°

C₁₈H₁₄N₄O₂ (318,34)

Ber.: C 67,92 H 4,43 N 17,60

Gef.: C 66,56 H 4,53 N 14,40

Die Umsetzungsprodukte der Komensäure mit o-Phenylendiamin wurden dünnschichtchromatographisch auf ihre Einheitlichkeit untersucht. Als Fließmittel diente ein Gemisch aus 1 Teil Äthanol und 9 Teilen Benzol.

Umsetzung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 1,12 g (0,01 Mol) Pyromekonsäure und 2,16 g (0,02 Mol) o-Phenylendiamin in 50 ml Eisessig gelöst. Zu der Lösung wurden 3 Tropfen konz. Schwefelsäure als Katalysator gegeben, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel. Das Gemisch wurde acht Stunden lang in einem Wasserbad von 70 - 80° erwärmt, die Lösung färbte sich dunkelbraun und der Niederschlag löste sich auf. Nach dem Abkühlen wurde mit viel Wasser verdünnt. Es entstand ein tongelber,

amorpher Niederschlag von 0,73 g.

a) Isolierung der Substanz A:

Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Trocknen in wenig Methylenchlorid gelöst und die Lösung auf eine Säule mit basischem Aluminiumoxid (Merck) gegeben. Entwickelt wurde mit einem Gemisch von Methylenchlorid/Benzol (1/9) als Fließmittel. Die auf der Säule als erstes durchlaufende Fraktion wurde getrennt aufgefangen, das Lösungsmittel abgedampft und die Substanz aus Acetonitril umkristallisiert. Farblose Kristallfäden vom Schmelzpunkt 188° . Ausbeute 27 mg (2 % d.Th.).

3,485 mg Subst.	9,348 mg CO ₂	1,487 mg H ₂ O
1,464 mg Subst.	0,277 ml N ₂	734 Torr 26,4°
4,801 mg Subst.	12,915 mg CO ₂	1,970 mg H ₂ O
2,818 mg Subst.	0,548 ml N ₂	722 Torr 27°

Molekulargewichtsbestimmung (Osmometer): 250
269

C₁₇H₁₄N₄ (274,33)

Ber.:	C 74,43	H 5,14	N 20,42
Gef.:	C 73,20	H 4,77	N 20,83
	C 73,40	H 4,59	N 21,02

b) Isolierung der Substanz B:

Bei obigem Chromatogramm konnte als zweite Fraktion eine gelbe Substanz - allerdings nur in sehr geringer Menge - gewonnen werden.

c) Isolierung der Substanz C:

α) Wie unter a) beschrieben, wurde die Umsetzung mit saurem Ionenaustauscher (Merck) durchgeführt. Der tongelbe, getrocknete Niederschlag wurde auf einer Säule aus neutralem Aluminiumoxid (Merck) mit reinem Methylenchlorid als Fließmittel chromatographiert. Zwischen der farblosen und der gelben Fraktion trat eine orangefarbene, unscharf begrenzte Zone auf. Sie wurde mit der farblosen Substanz (A) zusammen aufgefangen. In einer flachen Porzellanschale wurde das Lösungsmittel abdunsten gelassen. Am Rande schied sich Substanz C, mit Substanz A verunreinigt, zuerst ab. Sie wurde abgeschabt und aus Isopropanol umkristallisiert. Orangefarbene Kristalle vom Schmelzpunkt 203-205°.

4,533 mg Subst.	12,400 mg CO ₂	2,070 mg H ₂ O
2,952 mg Subst.	0,515 ml N ₂	739 Torr 22°
Gef.: C 74,65 H 5,11 N 19,65		

β) 6,72 g (0,06 Mol) Pyromekonsäure, 12,96 g (0,12 Mol) o-Phenylendiamin und 2,0 g Kationenaustauscher, stark sauer (Merck) wurden in 180 ml Eisessig gelöst und 7 Stunden in einem Wasserbad von 66° erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die Reaktionsprodukte durch Zusatz von viel Wasser ausgefällt, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,87 g (17 % d.Th.). Dreimal aus Aceton umkristallisiert, entstand die unter α) beschriebene Substanz in einer Reinausbeute von 0,67 g (4 % d.Th.).

amorpher Niederschlag von 0,73 g.

a) Isolierung der Substanz A:

Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Trocknen in wenig Methylenchlorid gelöst und die Lösung auf eine Säule mit basischem Aluminiumoxid (Merck) gegeben. Entwickelt wurde mit einem Gemisch von Methylenchlorid/Benzol (1/9) als Fließmittel. Die auf der Säule als erstes durchlaufende Fraktion wurde getrennt aufgefangen, das Lösungsmittel abgedampft und die Substanz aus Acetonitril umkristallisiert. Farblose Kristallfäden vom Schmelzpunkt 188°. Ausbeute 27 mg (2 % d.Th.).

3,485 mg Subst.	9,348 mg CO ₂	1,487 mg H ₂ O
1,464 mg Subst.	0,277 ml N ₂	734 Torr 26,4°
4,801 mg Subst.	12,915 mg CO ₂	1,970 mg H ₂ O
2,818 mg Subst.	0,548 ml N ₂	722 Torr 27°

Molekulargewichtsbestimmung (Osmometer): 250
269

C₁₇H₁₄N₄ (274,33)

Ber.:	C 74,43	H 5,14	N 20,42
Gef.:	C 73,20	H 4,77	N 20,83
	C 73,40	H 4,59	N 21,02

b) Isolierung der Substanz B:

Bei obigem Chromatogramm konnte als zweite Fraktion eine gelbe Substanz - allerdings nur in sehr geringer Menge - gewonnen werden.

c) Isolierung der Substanz C:

α) Wie unter a) beschrieben, wurde die Umsetzung mit saurem Ionenaustauscher (Merck) durchgeführt. Der tongelbe, getrocknete Niederschlag wurde auf einer Säule aus neutralem Aluminiumoxid (Merck) mit reinem Methylenchlorid als Fließmittel chromatographiert. Zwischen der farblosen und der gelben Fraktion trat eine orangefarbene, unscharf begrenzte Zone auf. Sie wurde mit der farblosen Substanz (A) zusammen aufgefangen. In einer flachen Porzellanschale wurde das Lösungsmittel abdunsten gelassen. Am Rande schied sich Substanz C, mit Substanz A verunreinigt, zuerst ab. Sie wurde abgeschabt und aus Isopropanol umkristallisiert. Orangefarbene Kristalle vom Schmelzpunkt 203-205°.

4,533 mg Subst.	12,400 mg CO ₂	2,070 mg H ₂ O
2,952 mg Subst.	0,515 ml N ₂	739 Torr 22°
Gef.: C 74,65 H 5,11 N 19,65		

β) 6,72 g (0,06 Mol) Pyromekonsäure, 12,96 g (0,12 Mol) o-Phenylendiamin und 2,0 g Kationenaustauscher, stark sauer (Merck) wurden in 180 ml Eisessig gelöst und 7 Stunden in einem Wasserbad von 66° erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die Reaktionsprodukte durch Zusatz von viel Wasser ausgefällt, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,87 g (17 % d.Th.). Dreimal aus Aceton umkristallisiert, entstand die unter α) beschriebene Substanz in einer Reinausbeute von 0,67 g (4 % d.Th.).

4,445 mg Subst. 11,770 mg CO₂ 2,180 mg H₂O
 4,710 mg Subst. 12,925 mg CO₂ 2,230 mg H₂O
 3,510 mg Subst. 0,6252 ml N₂ 748,9 Torr 24,5°
 3,015 mg Subst. 0,539 ml N₂ 748,9 Torr 24,5°

Molekulargewichtsbestimmung (Osmometer): 410,1
 406,5

C₂₆H₂₄N₆ (420,53)

Ber.: C 74,26 H 5,75 N 19,99

Gef.: C 72,29 H 5,49 N 20,11
 C 74,89 H 5,30 N 20,19

Umsetzung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin
mit verschiedenen Katalysatoren

In der gleichen Weise wie oben beschrieben, wurden je drei Lösungen von 1,12 g (0,01 Mol) Pyromekonsäure und 1,08 g (0,01 Mol) bzw. 2,16 g (0,02 Mol) o-Phenylendiamin in 50 ml Eisessig umgesetzt. Als Katalysatoren dienten je zweimal: konz. Schwefelsäure, wasserfreies Zinkchlorid und saurer Ionenaustauscher (Merck). Die ausgefällten und getrockneten Niederschläge ergaben folgende Werte:

Tabelle 3

	mol. Verhältnis Pyromekonsäure/ o-Phenylendiamin	Katalys.	Nieder- schläge in g	% Ausbeute, bezogen auf C ₁₇ H ₁₄ N ₄
1	1 : 1	H ₂ SO ₄	0,705	32,0
2	1 : 2		0,727	33,0
3	1 : 1	ZnCl ₂	0,810	36,8
4	1 : 2		0,817	37,2
5	1 : 1	saurer Ionen- aust.	0,845	38,0
6	1 : 2		0,860	38,6

Das Gemisch der entstandenen Reaktionsprodukte wurde dünn-schichtchromatographisch untersucht. Als Fließmittel diente bei allen Umsetzungen mit Pyromekonsäure ein Gemisch aus 8 Teilen Benzol und 2 Teilen Aceton.

Umsetzung von Pyromekonsäure und o-Phenylendiamin in Wasser

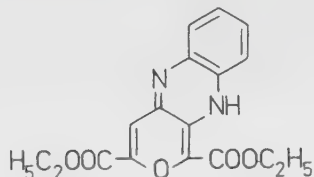
2,24 g Pyromekonsäure und 4,32 g o-Phenylendiamin wurden in 75 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Schon nach einigen Stunden fiel ein roter Niederschlag aus, der nach acht Tagen abgesaugt und getrocknet wurde. Die Rohausbeute betrug 2,6 g. Das Substanzgemisch ließ sich aus Isopropanol umkristallisieren, konnte aber so nicht gereinigt werden.

2,739 mg Subst.	6,938 mg CO ₂	1,386 mg H ₂ O
0,934 mg Subst.	0,136 ml N ₂	741 Torr 25,2°
Gef.: C 69,15 H 5,66 N 16,25		

Umsetzung von Mekonsäurediäthylester und o-Phenylendiamin

In einem 100 ml Kolben wurden 3,84 g (0,015 Mol) Mekonsäurediäthylester und 3,24 g (0,03 Mol) o-Phenylendiamin in 50 ml Eisessig gelöst. Die Lösung färbte sich beim Stehen über Nacht dunkelrot. Dann wurde noch 3 Stunden auf einem Wasserbad von 70° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, wobei ein dunkelrotes Reaktionsprodukt ausfiel, das getrocknet 2,3 g Rohausbeute ergab.

a) Isolierung der Substanz D (LXVII):



Der oben beschriebene Niederschlag wurde mit wenig heißem Äthanol extrahiert. Beim Erkalten kristallisierten rotviolette Nadeln aus, die noch dreimal aus Äthanol umkristallisiert wurden. Rotviolette Nadeln vom Schmelzpunkt $141-43^{\circ}$ (Zers.). Die Substanz ist in Lösung lichtempfindlich und zersetzt sich langsam. Ausbeute 0,6 g (20 % d.Th.).

4,268 mg Subst.	9,721 mg CO_2	1,859 mg H_2O
4,949 mg Subst.	0,373 ml N_2	738 Torr $29,5^{\circ}$
$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (328,33)		

Ber.: C 62,19	H 4,91	N 8,53
Gef.: C 62,16	H 4,87	N 8,26

b) Isolierung der Substanz E:

Der mit wenig Äthanol von der Substanz D befreite, auf dem Filter zurückbleibende rote Niederschlag wurde erneut mit heißem Äthanol extrahiert. Beim Erkalten kristallisierten kleine rote Kristalle aus, die noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 209° (Zers.).

4,710 mg Subst.	11,058 mg CO ₂	1,957 mg H ₂ O
5,276 mg Subst.	0,680 ml N ₂	735 Torr 27,6°

C₂₁H₁₈N₄O₄ (390,41)

Ber.: C 64,61 H 4,65 N 14,35

Gef.: C 64,07 H 4,65 N 14,15

c) Isolierung der Substanz F (G):

Der in Äthanol völlig unlösliche Teil (F) des Niederschla-
ges wurde aus Dimethylformamid zu kleinen orangenroten
Kristallen umkristallisiert (G). Die Substanz schmolz
bei 340° noch nicht.

4,022 mg Subst.	9,955 mg CO ₂	1,530 mg H ₂ O
5,955 mg Subst.	0,970 ml N ₂	734 Torr 28°
4,013 mg Subst.	10,065 mg CO ₂	1,411 mg H ₂ O
5,885 mg Subst.	0,885 ml N ₂	736 Torr 29,6°
2,794 mg Subst.	7,039 mg CO ₂	0,963 mg H ₂ O
4,616 mg Subst.	0,682 ml N ₂	733 Torr 26,7°

C₂₅H₂₀N₆O₃ (452,49)

Ber.: C 66,36 H 4,46 N 18,57

Gef.: C 67,54 H 4,26 N 17,84

C 68,44 H 3,93 N 16,43

C 68,75 H 3,86 N 16,23

Umsetzung von Substanz D (LXVII) und o-Phenylendiamin

In einem 50 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden
0,33 g (0,001 Mol) Substanz D (LXVII) und 0,22 g
(0,002 Mol) o-Phenylendiamin in 20 ml Äthanol eine
Stunde am Rückfluß erhitzt. Es entstand ein roter Nieder-

schlag, der mit dem Reaktionsprodukt F identisch war.

Aus Dimethylformamid umkristallisiert, wurde die Substanz G erhalten.

2,039 mg Subst. 5,120 mg CO₂ 0,663 mg H₂O
3,844 mg Subst. 0,573 ml N₂ 734 Torr 27,5°

C₂₅H₂₀N₆O₃ (452,49)

Ber.: C 66,36 H 4,46 N 18,57

Gef.: C 68,52 H 3,64 N 16,35

Umsetzung von Mekonsäure-di-(β-chloräthyl)-ester und
o-Phenylendiamin

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 3,25 g (0,01 Mol) Mekonsäure-di-(β-chloräthyl)-ester und 3,24 g (0,03 Mol) o-Phenylendiamin in 50 ml Eisessig eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde aus Dimethylformamid zu kleinen orangenroten Kristallen umkristallisiert. Die Substanz war mit der Substanz G identisch.

2,802 mg Subst. 6,941 mg CO₂ 0,996 mg H₂O
6,751 mg Subst. 0,918 ml N₂ 733 Torr 26,3°

Gef.: C 67,60 H 3,98 N 14,96

Die Umsetzungen des Mekonsäurediäthylesters mit o-Phenylendiamin wurden auf der Dünnschichtplatte chromatographisch untersucht. Als Fließmittel diente ein Gemisch aus 1 Teil Aceton und 2 Teilen Benzol.

Umsetzung von Mekonsäurediäthylester und 1,2-Diamino-
naphthalin

2,56 g (0,01 Mol) Mekonsäurediäthylester und 3,16 g (0,02 Mol) 1,2-Diaminonaphthalin wurden in einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler in 50 ml Eisessig 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Der entstandene rotviolette Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zur Entfernung löslicher Teile wurde er mit heißem Dimethylformamid behandelt und abfiltriert. Die rotviolette Substanz schmolz bei 340° noch nicht. Ausbeute 1,7 g (42 % d.Th.).

4,278 mg Subst.	11,522 mg CO ₂	1,621 mg H ₂ O
2,476 mg Subst.	0,311 ml N ₂	734 Torr 27,4°

C₃₇H₂₆N₆O₃ (602,67)

Ber.: C 73,74 H 4,35 N 13,95

Gef.: C 73,50 H 4,24 N 13,78

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von

Herrn Prof. Dr. H. Böhme

geleiteten Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität
Marburg/Lahn und in dem von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

geleiteten Pharmazeutischen Institut der Freien
Universität Berlin auf Anregung und unter Lei-
tung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden.

Für die großzügige Unterstützung und wohlwollende
Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit spreche
ich Herrn Prof. Dr. H. Böhme und Herrn Prof. Dr.
F. Eiden meinen herzlichen Dank aus.

Lebenslauf

Am 3. September 1934 wurde ich als Sohn des Bauingenieurs Otto Müller und seiner Ehefrau Emma, geb. Stücher, in Unglinghausen/Siegen geboren. Von Herbst 1941 bis Frühjahr 1945 besuchte ich die dortige Volksschule. Im Herbst 1945 verzogen wir nach Kredenbach, wo ich für ein weiteres halbes Jahr die Grundschule besuchte. Ostern 1946 trat ich in das Fürst-Johann-Moritz-Gymnasium in Weidenau/Sieg ein. Hier legte ich am 4. März 1955 die Reifeprüfung ab.

Von Oktober 1955 bis September 1957 war ich als Apothekerpraktikant in der Goebel'schen Apotheke Hilchenbach bei Herrn Apotheker K. Hickmann tätig und bestand im September 1957 die pharmazeutische Vorprüfung in Arnsberg.

Vom Wintersemester 1957/58 bis zum Sommersemester 1960 studierte ich Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg/Lahn und bestand am 4. Oktober 1960 das pharmazeutische Staatsexamen. Ein Jahr später erhielt ich die Bestallung als Apotheker.

Vom Wintersemester 1960/61 bis zum Sommersemester 1962 studierte ich weiterhin in Marburg und legte im Mai 1962 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Seit dieser Zeit arbeite ich unter Anleitung von Herrn Prof.Dr.F.Eiden an meiner Dissertation.

Am 1. Mai 1963 erhielt ich die Verwaltung einer Assistentenstelle am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg. Seit 1. Oktober 1964 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Böhme, Büsing, Dimroth, Drawert, Eiden, Hafner, Kautzky, Keßler, Kreutzkamp, Kuhn, Mahr, Pirson, Schmid, Schmitz, Severin, Starke, v. Stosch, Walcher und Zinner.

Lebenslauf

Am 3. September 1934 wurde ich als Sohn des Bauingenieurs Otto Müller und seiner Ehefrau Emma, geb. Stücher, in Unglinghausen/Siegen geboren. Von Herbst 1941 bis Frühjahr 1945 besuchte ich die dortige Volksschule. Im Herbst 1945 verzogen wir nach Kredenbach, wo ich für ein weiteres halbes Jahr die Grundschule besuchte. Ostern 1946 trat ich in das Fürst-Johann-Moritz-Gymnasium in Weidenau/Sieg ein. Hier legte ich am 4. März 1955 die Reifeprüfung ab.

Von Oktober 1955 bis September 1957 war ich als Apothekerpraktikant in der Goebel'schen Apotheke Hilchenbach bei Herrn Apotheker K. Hickmann tätig und bestand im September 1957 die pharmazeutische Vorprüfung in Arnsberg.

Vom Wintersemester 1957/58 bis zum Sommersemester 1960 studierte ich Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg/Lahn und bestand am 4. Oktober 1960 das pharmazeutische Staatsexamen. Ein Jahr später erhielt ich die Bestallung als Apotheker.

Vom Wintersemester 1960/61 bis zum Sommersemester 1962 studierte ich weiterhin in Marburg und legte im Mai 1962 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Seit dieser Zeit arbeite ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden an meiner Dissertation.

Am 1. Mai 1963 erhielt ich die Verwaltung einer Assistentenstelle am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg. Seit 1. Oktober 1964 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Böhme, Büsing, Dimroth, Drawert, Eiden, Hafner, Kautzky, Keßler, Kreutzkamp, Kuhn, Mahr, Pirson, Schmid, Schmitz, Severin, Starke, v. Stosch, Walcher und Zinner.

